

Corticale Auditorisch Evozierte Magnetfelder bei Hörgesunden und bei Patienten mit sensorineuraler Hörminderung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Jörg Steenbeck

geboren am 26. Oktober 1968 in Jena

Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. E. Beileites (HNO-Klinik am Klinikum der FSU Jena)

Priv. Doz. Dr. med. Frank Richter (Institut für Physiologie I / Neurophysiologie am Klinikum der FSU Jena)

Prof. Dr. med. habil. Gunter Mlynski (HNO-Klinik am Klinikum der Universität Greifswald)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 8. Januar 2002

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 EINFÜHRUNG	4
2 GRUNDLAGEN.....	6
2.1 Sensorineuraler Hörverlust.....	6
2.2 Leistungen des zentralen auditiven Systems.....	7
2.3 Auditorisch evozierte Aktivität.....	9
2.3.1 Allgemeines	9
2.3.2 Auditorisch evozierte Potentiale und Magnetfelder: Begriffsbestimmung und Klassifizierung.....	10
2.3.3 Frühe auditorisch evozierte Potentiale (FAEP)	12
2.3.4 Mittellatente Antworten (MLR)	12
2.3.5 Corticale auditorisch evozierte Antworten (CAEP, CAEF)	13
2.3.5.1 Die Wellen N1 und P2 (CAEPs) bzw. M100 und M200 (CAEFs)	13
2.3.5.2 Generatoren der Wellen N1 und P2 (M100 und M200)	17
2.3.5.3 Pathologie der Wellen N1 und P2 (M100 und M200).....	19
2.3.6 Ereigniskorrelierte Antworten.....	20
2.3.6.1 Mismatch negativity (MMN).....	21
2.3.6.2 Processing negativity (PN)	21
2.3.6.3 Die Welle P300.....	22
2.3.6.4 Contingent negative variation (CNV).....	22
2.3.6.5 Die Welle N400.....	22
2.4 Magnetenzephalographie	23
2.4.1 Einführung.....	23
2.4.2 Neurophysiologische Basis.....	23
2.4.3 Technische Grundlagen.....	27
3 METHODE UND MATERIAL	31
3.1 Ansatz.....	31
3.2 Auswahl der Patienten und Probanden	31
3.3 Audiologische Voruntersuchung.....	32
3.4 verwendete Test-Stimuli	32
3.5 Beschreibung der Untersuchungssituation	33
3.6 Aufnahme des MEG.....	34
3.7 Aufnahme des Kernspintomogrammes	35
3.8 Datenanalyse	35
3.8.1 Restriktionen für die Quellenlokalisation	40
3.8.1.1 Dipolmodell, Freiheitsgrade, Einschlußkriterien.....	40
3.8.1.2 Volumenleitermodell, Segmentierung der verschiedenen Oberflächen.....	40
3.8.1.3 Normalisierung der MRT-Datensätze und der Lokalisationsdaten	41

4	ERGEBNISSE	44
4.1	Kontrollgruppe	44
4.1.1	Das Auftreten der verschiedenen Wellen der CAEF in der Kontrollgruppe	44
4.1.2	Wellenform der M100	45
4.1.3	Peak-Latenz und Dauer der M100	46
4.1.4	Amplitudenrelation der CAEF-Wellen zur M100	48
4.1.5	Dipollokalisierung der M100 bei den Probanden	49
4.1.6	Cortex-Morphologie und Lokalisation der M100	53
4.1.7	Charakteristik der Raumabbildung im MRT	54
4.2	Patienten	56
4.2.1	Patient 1	56
4.2.2	Patient 2	62
4.2.3	Patient 3	66
4.2.4	Patient 4	69
4.2.5	Patient 5	72
4.2.6	Patient 6	74
4.2.7	Patient 7	74
4.2.8	Patient 8	75
4.2.9	Patient 9	76
4.2.10	Patient 10	77
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse bei den Patienten	78
5	DISKUSSION	80
5.1	Zu den Ergebnissen der Auswertung im Zeitbereich	80
5.1.1	Häufigkeit des Vorkommens der CAEF-Wellen	80
5.1.2	Peak-Latenzen der M100	82
5.1.3	Dauern und Amplituden	83
5.2	Zu den Ergebnissen der Auswertung im Ortsbereich	86
5.2.1	Kontrollgruppe	86
5.2.1.1	Dipollokalisierungen	86
5.2.1.2	Cortex-Asymmetrie	87
5.2.1.3	Tonotopie - Tonochronie	88
5.2.2	Patienten	88
5.2.3	Restriktionen für Dipollösungen	90
5.2.4	Anmerkungen zur Methodik	91
5.2.4.1	Lokalisationsgenauigkeit	94
5.3	Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	95
	Literaturverzeichnis	97
	Selbständigkeitserklärung	101
	Danksagung	102
	Lebenslauf	102

Abkürzungsverzeichnis

AC	auditiver Cortex
AEF	auditory evoked (magnetic) fields auditorisch evozierte (Magnet-) Felder
AEP	auditory evoked potentials auditorisch evozierte Potentiale
AP	Aktionspotential
BEM	boundary element method (model)
BERA / BAEP	brainstem evoked response audiometry / brainstem evoked auditory potentials
CAEF	cortical AEFs
CAEP	cortical AEPs
CERA	cortical evoked response audiometry
CGM (MGB)	corpus geniculatum mediale (medial geniculate body) = medialer Kniehöcker
IC	inferiore colliculi = untere Vierhügel
cmr	Common Mode Rejection
dB SPL	Dezibel Sound Pressure Level
dB HL	Dezibel Hearing Level
ECD	Equivalent Current Dipole
EEG	Elektroenzephalographie
EPSC/IPSC	exzitatorischer / inhibitorischer postsynaptischer Strom
EPSP / IPSP	exzitatorisches / inhibitorisches postsynaptisches Potential
FAEP	frühe auditorisch evozierte Potentiale
fMRI = fMRT	functional Magnetic Resonance Imaging = funktionelle Magnetresonanztomographie
FR	formatio reticularis
fT	Femtotesla
HL	Hearing Level
ISI	Interstimulusintervall
MEG	Magnetenzephalographie
MLR	middle latency (audit. evok.) responses mittellatente akust. ev. Antworten
MRF	mesencephale retikuläre Formation
MRT	Magnetic Resonance Tomography
MSI	Magnetic Source Imaging
PAP (PAR; PAL)	präauriculäre Punkte rechts; links (anatomische Landmarken)
PET	Positron Emission Tomography
SNR	signal/noise-ratio = Signal-Rausch-Verhältnis
SH	Schwerhörigkeit
SL	Sensory Level
SPL	Sound Pressure Level
SPECT	Single Positron Emission Computed Tomography
SVD	Singular value decomposition = Singulärwertzerlegung
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation

1 Einführung

Schwerhörigkeit ist ein Problem mit wachsender gesellschaftlicher Relevanz und gegenwärtig noch immer unterschätzter Bedeutung für die Betroffenen. Die Entwicklung der Altersstruktur der Bevölkerung in Europa und das Freizeitverhalten großer Teile der Jugendlichen mit Langzeitkonsum extrem lauter Musik sind nur zwei Indizien dafür, daß in Zukunft mit einem erhöhten medizinischen Behandlungsbedarf wegen Innenohrschwerhörigkeit zu rechnen ist [Zenner 1999]. Weltweit sind ca.300 Millionen Menschen von Schwerhörigkeit mit einem Hörverlust von über 30dB HL betroffen. In Deutschland sind es ca.14 Millionen.

Die Heilung einer sogenannten Innenohrschwerhörigkeit ist jedoch nicht möglich. Auch die objektivierbare klinische Diagnosestellung, besonders der Störung zentraler Leistungen des auditiven Systems, ist gegenwärtig noch unzureichend. Der Prävention und der Rehabilitation, z.B. durch ein Hörgerät oder ein Cochlea-Implantat (CI), kommt eine entsprechend hohe Bedeutung zu. Die Entwicklung implantierbarer und digitaler Hörgeräte mit neuen leistungsfähigen, sprachsensitiven Prozessoren hat einerseits zu ganz neuen, komfortablen Perspektiven für die Rehabilitation Hörgeschädigter geführt. Andererseits stellt deren Reintegration in eine zunehmend durch computertechnische Ausgestaltung und multimediale Kommunikation bestimmte Lebens- und Arbeitsumwelt hohe und individuelle Ansprüche an Diagnostik und Hörhilfe.

In diesem Zusammenhang besteht Bedarf an fundierten Kenntnissen über die Pathophysiologie zentraler auditiver Reizverarbeitungsmechanismen. Corticale auditorisch evozierter Magnetfelder (CAEFs) werden beim Menschen seit fast 10 Jahren in der neurophysiologischen Grundlagenforschung genutzt, um Quellen neuronaler Aktivität zu beschreiben und zu lokalisieren. Die Methode erlangt auch in der klinisch orientierten Forschung verschiedener Fachrichtungen zunehmend Bedeutung. Neue Erkenntnisse über cerebrale Mechanismen bei der Verarbeitung und Integration akustischer Reize sind insbesondere durch die Kombination magnetenzephalographischer Untersuchungen mit anderen Methoden der funktionellen Bildgebung (z.B. fMRT) zu erwarten.

Audiologische Vorerkrankungen wurden als Einflußfaktor auf das Magnetenzephalogramm (MEG) bisher relativ wenig erforscht. Das überrascht, zumal das Auditivum schon vor anderen Sinnesmodalitäten für das MEG verwendet wurde und zumal bereits zahlreiche Arbeiten vorliegen, die den Einfluß physikalischer Stimulusparameter (wie z.B. Interstimulusintervall,

Testton-Frequenz, -Intensität und -Dauer) und informationsbezogener Stimulusparameter (z.B. Aufmerksamkeit, Reizbedeutung, Erwartungshaltung) auf das MEG charakterisieren.

Die vorliegende Arbeit stand deshalb unter folgender **Fragestellung** :

- 1. Lassen sich Einflüsse definierter Formen von sensorineuraler Hörschädigung bei Patienten auf zentrale auditive Verarbeitungsmechanismen mit Hilfe magnetenzephalographischer Untersuchungen erfassen?**
- 2. Wie wirkt sich sensorineuraler Hörverlust speziell auf die Welle M100 der CAEFs aus?**

Zur Beantwortung dieser Frage wurden bei Patienten und Probanden verschiedene Parameter der M100 einschließlich Stromdipollokalisationen analysiert. Für weiterführende Studien wurden fundierte Hinweise gegeben. Im relativ ausführlichen Abschnitt „Grundlagen“ wurden ein Überblick über die reichliche Literatur zur Fragestellung erarbeitet und die zur Interpretation der Ergebnisse notwendigen methodischen Details erläutert.

2 Grundlagen

2.1 Sensorineuraler Hörverlust

Der Begriff „sensorineuraler Hörverlust“ grenzt Hörschädigungen ab, deren Ursache im Bereich zwischen Cochlea und Hirnstamm liegt. Zumeist handelt es sich um Schädigungen des Innenohres mit dem Corti-Organ. Es ist eine Vielzahl von Ursachen [Zenner 1994], [Naumann 1994] und [Boenninghaus und Lenarz 1993] bekannt:

Akustische Traumen: Kurzzeitige Einwirkung von Impulslärm (mit sehr schnellem Anstieg des Schalldruckpegels) wie z.B. beim Knalltrauma, aber auch chronische Lärmeinwirkung führen zu teilweise irreversiblen Schädigungen des Corti-Organ mit Zerreißung, Fusion oder Destruktion von Stereozilien an äußeren und inneren Haarzellen und konsekutiver Degeneration der Zelle.

Ototoxische Einwirkungen: Verschiedene Medikamente wie z.B. Aminoglycosid-Antibiotika (Gentamycin, Neomycin, Amikacin), Diuretika (Furosemid) oder Cytostatika (Cisplatin) haben ototoxische Nebenwirkungen. Umweltgifte wie Nitrobenzol, Kohlenmonoxid oder Anilin wirken ebenfalls ototoxisch.

Infektionen: Vor allem bei viralen Infektionen (Influenza-, Mumps-, Masern-, Adenoviren, EBV, Herpes simplex und Zoster, HIV) aber auch durch Mycoplasmen und Borrelien wird eine Schädigung des Innenohres z.B. über ein perivaskuläres Ödem und eine Endothelproliferation in den Blutgefäßen mit Ischämie angenommen. Auch prä-, peri- und postnatale Innenohrschäden beruhen häufig auf Infektionen (Treponemen, Toxoplasmen, Masern).

Durchblutungsstörungen: Im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Arteriosklerose), Halswirbelsäulenerkrankungen, kardialen Erkrankungen, Störungen der Blutviskosität, Embolien, Thrombosen, oder vasomotorischen Dysregulationen kann es zu einer akuten oder chronischen Ischämie im Stromgebiet der A. labyrinthi kommen.

Klinische Syndrome schließen oft eine Innenohrschwerhörigkeit ein, z.B. Refsum-Syndrom, Alport-Syndrom, Cogan-Syndrom, Usher-Syndrom. Eine immunologische Genese im Sinne einer Autoimmunerkrankung wird bei einigen Syndromen angenommen. Weiterhin kann eine sensorineurale Schwerhörigkeit eine **hereditäre Genese** haben. Der Erbgang ist meist autosomal rezessiv. Aber auch dominant und heterosomal vererbte Hörstörungen sind bekannt.

2.2 Leistungen des zentralen auditiven Systems

Dieses Kapitel enthält eine kurze Übersicht über diejenigen Aspekte des Hörens, die spezifische Leistungen zentraler auditiver Strukturen sind [Zenner 1994], [Dieroff 1994] und [Naumann 1994].

Die Signalverarbeitung im Bereich von Innenohr und Hörnerv umfaßt in erster Linie die Analyse physikalischer Parameter des akustischen Reizes. Dies spiegelt sich z.B. wider in der tonotopen Anordnung frequenzspezifischer Neurone im Ganglion spirale. Zwar läßt sich das Prinzip der Tonotopie auch bis in den primär auditiven Cortex nachvollziehen, es tritt jedoch bei der Weitergabe der Erregung über die mindestens 5 bis 6 Neurone der Hörbahn zunehmend der Informationscharakter des akustischen Signales in den Vordergrund. So gibt es bei der corticalen Tonotopie Hinweise dafür, daß nicht der physikalische Parameter ‚Frequenz einer Sinusschwingung‘ örtlich diskret repräsentiert wird, sondern die Perzeption der Höhe eines komplexen harmonischen Tones, welcher sich aus vielen Sinusschwingungen ganz verschiedener Frequenzen zusammensetzen kann. Die Frequenz des wahrgenommenen Tones muß im Spektrum des akustischen Reizes nicht einmal enthalten sein („virtual-pitch-theory“; [Pantev et al. 1996a; Terhardt 1972]).

Mit Hilfe selektiv auf bestimmte Charakteristika des Reizes reagierender Neurone wird eine Merkmalsextraktion und Merkmalsreintegration vollzogen, die letztlich eine hochspezialisierte Analyse und Interpretation von Schallmustern ermöglicht, wie sie etwa für die sprachliche Kommunikation notwendig ist. Funktionsprinzipien neuraler Interaktion, die zu diesen Leistungen beitragen sind u.a. die Divergenz, Konvergenz und Redundanz der Erregungsleitung, die vielfältige Regulation der synaptischen Übertragung und die Hebb'sche Regel (Erhöhung der Effizienz neuronaler Verbindungen durch häufige simultane Erregung der beteiligten Neurone beim Lernen).

Es gibt neben dem Sprachverständnis aber eine ganze Reihe von Anforderungen an das zentrale auditive System, die uns in ihrer Komplexität nicht so gegenwärtig sind, deren Bewältigung aber gerade bei Innenohrschäden häufig beeinträchtigt ist:

Auditorische Reflexe und Reaktionen sind auf Verbindungen auditorischer Kerne zu Motoneuronen zurückzuführen. Dazu zählen der Lidschluß- und Blickwendungs-Reflex sowie die Beeinflussung spinaler Reflexe bei der Schreckreaktion und der Stapedius-Reflex. Alle diese Reflexe stellen wichtige Schutzreaktionen dar. Verbindungen auditorischer Kerne zur Formatio reticularis sind für die **Weckreaktion** verantwortlich und beeinflussen damit die **Vigilanz und**

Aufmerksamkeit. Auditorische Wahrnehmungen sind auch **Bestandteil bedingter Reflexe**, welche unter corticaler Beteiligung erlernt, später aber subcortical fixiert werden können.

Das **Analysieren der Richtung, Entfernung und Bewegung** einer Schallquelle erfordert die binaurale Integration. So werden beim lateralen Richtungshören insbesondere interaurale Phasen-, Pegel- und Laufzeitdifferenzen verwertet. Beim vertikalen Richtungshören, beim Einschätzen der Entfernung der Schallquelle und der **räumlichen Situation** muß eine hochspezialisierte Mustererkennung charakteristischer Unterschiede in den Frequenzspektren einbezogen werden, wie sie die Schallabschattung der Ohrmuschel und des Kopfes sowie die Schallreflexionen und Schalldämpfungen der Objekte in der Umgebung erzeugen.

Unser Gehör ist in der Lage, **vor störenden Hintergrundgeräuschen selektiv bestimmte Klangmuster zu detektieren**. Diese Fähigkeit wird z.B. demonstriert, wenn wir einem bestimmten Gesprächspartner unter vielen gleichzeitig und eventuell sogar lauter sprechenden Personen zuhören können. Die Beeinträchtigung dieser Leistung ist als **Party-Effekt** bekannt.

Zur Realisierung der beschriebenen zentralen Funktionen des Gehörs sind neben den aufsteigenden auditorischen Signalbahnen auch Verbindungen für eine **absteigende Kontrolle** auditorischer Afferenzen nötig. So sind Regelkreise zwischen auditivem Cortex und CGM (corpus geniculatum mediale) sowie zu anderen Kerngebieten des Zwischen- und Mittelhirns bekannt. Über das olivocochleäre Bündel der efferenten Hörbahn werden die äußeren Haarzellen innerviert. So können vermutlich die Verstärkereigenschaften des Cortiorgans frequenzspezifisch beeinflusst werden.

Der auditive Cortex ist nach Hypothesen von Pickles [Pickles 1988] notwendig für die Analyse komplexer Schallsignale, die Diskriminierung auditorischer Zeitmuster, ein Kurzzeitgedächtnis, die intermodale Integration auditiver Reize und für auditorische Aufgaben, die Lernen erfordern. Weiterhin ist der Cortex beteiligt bei der räumlichen auditiven Wahrnehmung, der selektiven Aufmerksamkeit, der Identifizierung eines Stimulus und der Unterdrückung unangemessener motorischer Antworten. Während dem primären auditiven Cortex vorrangig Funktionen der Merkmalsextraktion und Mustererkennung zugeordnet werden, werden die sekundären auditiven corticalen Projektionsfelder für die Interpretation, die intermodale Verknüpfung und Beantwortung auditorischer Information benötigt.

2.3 Auditorisch evozierte Aktivität

2.3.1 Allgemeines

Unter auditorisch evozierter Aktivität versteht man im wesentlichen elektrische Potentiale oder Magnetfelder, die nach akustischer Stimulation nichtinvasiv über der Kopfoberfläche oder invasiv direkt aus dem Gehirn abgeleitet werden können¹. Diese Potentiale oder Felder spiegeln die Summenaktivität einer großen Anzahl von Neuronen wider. Auditorisch evozierte Antworten sind mit entsprechenden Ableitverfahren von allen Ebenen des auditiven Systems erhältlich. In **Abb.2.1** sind die verschiedenen Stationen der Hörbahn zur Veranschaulichung schematisiert.

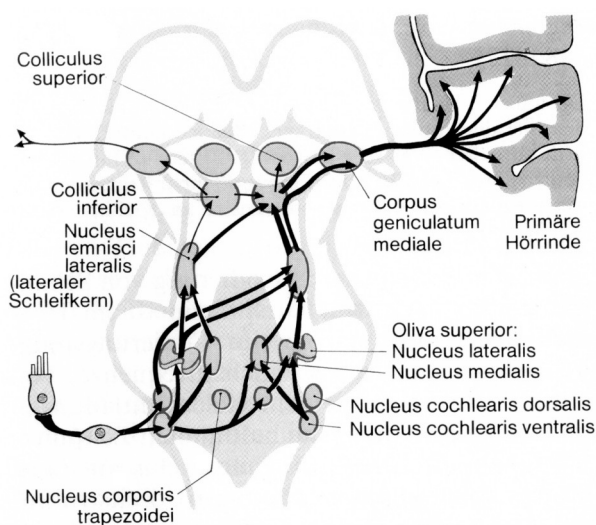


Abb.2.1: Vereinfachtes Schema der Hörbahn. Darstellung der Afferenzen einer Seite und der kontralateralen Afferenzen zentral des rechten N.cochlearis ventralis. Zentrifugale Bahnen sind nicht dargestellt. (entnommen aus: Schmidt,R; Thews,G; Physiologie des Menschen; 24.Aufl. Springer 1990, S.308)

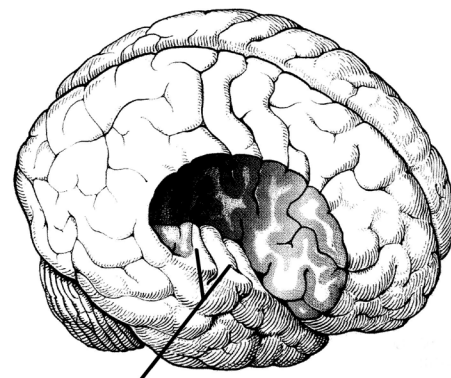


Abb.2.2: Schematische Darstellung der Position der Heschl'schen Querwindungen im rechten Temporallappen (entnommen aus Kahle et al., 1986, S.237)

In **Abb.2.2** ist anhand eines Schnitt-Schemas die Position der Heschl-Querwindungen dargestellt. Der auditorische Cortex besitzt als primäres Rindenfeld eine typische Zytoarchitektonik: die Pyramidenzellschicht enthält vorwiegend kleine Pyramidenzellen und ist schmal. Dagegen erscheint die innere und äußere Körnerschicht verbreitert und zellreich: Coniocortex.

Corticale auditorisch evozierte Potentiale wurden erstmals beschrieben von P.A.Davis 1939, also schon wenige Jahre nach der Entdeckung des Elektroenzephalogramms durch H. Berger 1929/30.

¹ Die Angaben in diesem und den untergeordneten Abschnitten basieren, wenn nicht anders zitiert auf folgenden Übersichts-Publikationen: [Hoke und Hoke 1997a; Kraus und McGee 1992; Stöhr et al. 1990]

2.3.2 Auditorisch evozierte Potentiale und Magnetfelder: Begriffsbestimmung und Klassifizierung

Auditorisch evozierte Antworten werden nach folgenden Prinzipien eingeteilt:

1. **Latenz der Antwort** nach Stimulus: frühe, mittellatente, späte Antworten
2. makroanatomischer **Sitz der Generatorstruktur**: cochleäre, corticale, Hirnstammpotentiale
3. **Abhängigkeit von physikalischen Stimulusparametern** (reizkorrelierte Antworten, stimulus related potentials, SRP) **versus Abhängigkeit vom Informationsgehalt des Stimulus** (ereigniskorrelierte Antworten, event related potentials, ERP)
4. **Dauer der Antwort**: schnelle / langsame Potentiale
5. **Verhalten im Stimulationsverlauf**: transient (durch Beginn oder Ende des Reizes ausgelöst) vs. perstimulatorisch oder sustained (während der gesamten Dauer des Reizes anhaltend)
6. **Entfernung Ableitungsort - Generator**: Nahfeld vs. Fernfeldantworten

Da allgemein die Bezeichnung der evozierten Antworten nicht an der physikalischen Reizart, sondern an der Sinnesmodalität ausgerichtet wird (visuell, somatosensorisch oder olfaktorisch evozierte Potentiale), wurde hier der im deutschen Sprachraum noch übliche Begriff „akustisch evoziert“ durch „auditorisch evoziert“ ersetzt. Das neuromagnetische Gegenstück zum evozierten Potential ist das evozierte (Magnet-)Feld (evoked field, EF). Die Bezeichnung der einzelnen Wellen bzw. Komponenten wird noch immer unterschiedlich gehandhabt. Das angefügte „m“ wie in „N100m“ kennzeichnet die *magnetenzephalographische* Ableitung. Die Bezeichnung „M100“ hat die gleiche Bedeutung. Der Begriff „evoziert“ im Gegensatz zu „induziert“ bedeutet, dass eine phasenstarre Beziehung zum Antwort auslösenden Reiz vorliegt. Unter „Komponente“ versteht man den Beitrag einer bestimmten neuronalen Generatorstruktur zum Zustandekommen einer „Welle“, die im EEG / MEG als Feldstärke-Zeit-Verlauf registriert wird. Komponente und Welle sind als Begriffe zu trennen, da sich in einer Welle durchaus mehrere Komponenten eventuell mit verschiedenen Latenzen gegenseitig überlagern können.

Eine Komponente kann exogenen oder endogenen Ursprunges sein, jenachdem, ob sie (vorrangig) auf physikalische Eigenschaften oder auf Informationsaspekte des Reizes anspricht.

In **Tabelle 2.1** sind die bekannten auditorisch evozierten Antworten im Überblick aufgeführt.

Tabelle 2.1: Übersicht über bekannte auditorisch evozierte Antworten und ihren Latenzbereich

Antwort	Abkürzung	Latenz [ms]
cochleäre Antworten		
cochleäre Mikrophonpotentiale	CM	0
Summationspotential (compound action pot.)	SP, CAP	0-2
otoakustische Emmissionen		
spontane	OAE	
evozierte	SOAE	>0
transiente	EOAE	5-15
Distorsionsprodukte	TEOAE	
	DPOAE	>0
Hirnstammantworten (brainstem evoked)		
auditorische (akustische)	BEP, (BERA)	1-12
	ABR, BAEP, FAEP	
Wellen I, II, III, IV, V, (VI, VII) bzw. J1 – J7		1.3 - 8
Frequenzfolgeantworten (frequency following)	FFR	6
Amplitudenmodulationsfolgeantworten	AMFR	
langsame Negativität (slow negativity)	SN10, Na	10
Mittellatente Antworten		
Na, Pa, TP41, Nb, Pb (P1, P1m, P50, M50)	MLR, MLAEP	
40Hz ERP		10-60
Gammabandantwort		50-150
Späte auditorisch evozierte oder ereigniskorrelierte Antworten		
corticale auditorisch evozierte Antworten	LAEP, SAEP, ER	
P1 (P1m, P50, P50m, M50), N1 (N1m, M100, N100, N100m), N1b, N1c (N150), P2, N2	CAEP, CAEF	50-300
sustained negativity, sustained field	SF	
mit Oddball-Paradigma evoziert		
mismatch negativity	MMN	150-275
Nc		400-700
processing negativity	PN, Nd, N2d	60-700
P300, P3a, P3b		250-350
cortical discriminative response	CDR	
N400		400
contingent negative variation	CNV	

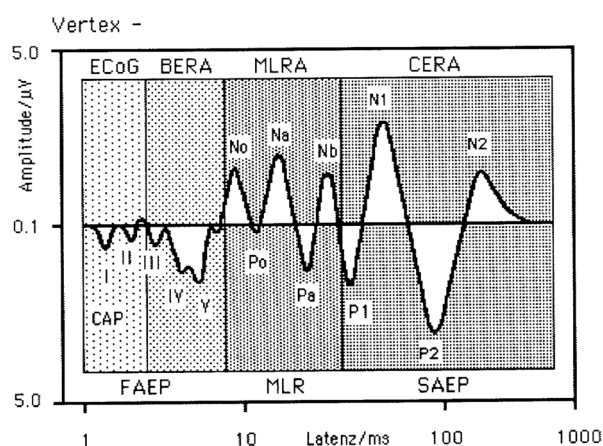


Abb.2.3: Schematische Übersicht über die AEPs mit Nachweismethoden, Latenzen und Amplituden, doppelt logarithmische Darstellung (entnommen aus [Hielscher und Jörg 1993a], modifiziert nach Picton et al. 1974)

Abb.2.3 gibt einen schematischen Überblick über die Latenz- und Amplitudenbeziehungen der Wellen akustisch evozierter Potentiale.

Da der Hauptgegenstand dieser Arbeit die M100-Komponente der corticalen auditorisch evozierten Magnetfelder ist, wurden die anderen Wellen hier nur dargestellt, soweit ihre Beziehung zur M100 von Bedeutung ist.

2.3.3 Frühe auditorisch evozierte Potentiale (FAEP)

Als frühe auditorisch (akustisch) evozierte Potentiale werden die 5 positiven Peaks zusammengefaßt, die sich zwischen Vertex und Referenz (Mastoid) innerhalb der ersten 10ms nach Reizung mit kurzen Rechteckimpulsen (Clicks) elektrisch ableiten lassen. Sie spiegeln die Impulsleitung bzw. -verarbeitung im peripheren Nervus cochlearis (Welle I und II) sowie die Interaktion von Strukturen im unteren Hirnstamm (Corpus trapezoideum, Nucleus olivaris superior, Lemniscus lateralis und Colliculus inferior; Wellen III bis V) wider. Bereits im unteren Hirnstamm findet eine Integration ipsi- und kontralateraler Afferenzen mit Kreuzungen und Gegenkreuzungen statt, so daß bei der Betrachtung der intrazerebralen Reizverarbeitung ab diesem Niveau von binauralen Einflüssen ausgegangen werden muß (z.B. [Kollmeier und Peissig 1990]).

Mittlerweile hat die Untersuchung der FAEPs umfangreichen Einzug in die klinisch neurologische und audiologische Routinediagnostik gehalten. Zur Beurteilung von Krankheitsbildern wie Hirntumoren, Akustikusneurinom, Multipler Sklerose, vaskulären Affektionen oder auch zum Monitoring in der Anästhesie und bei Koma liefert sie wertvolle Informationen.

2.3.4 Mittellatente Antworten (MLR)

Die mittellatenten auditorisch evozierten Antworten sind 10 bis 60 ms nach Stimulusbeginn ableitbar. Die Wellen Na, Pa, Nb, (TP41) und Pb (P1) erscheinen mit ca. 18, 30, 45 und 50 ms Peak-Latenz. Schon für diese Komponenten sind multiple Generatorstrukturen mit simultanen Beiträgen tierexperimentell und teilweise beim Menschen nachgewiesen. So kann die Verarbeitung der akustischen Signale nach der Aufzweigung primärer und sekundärer auditorischer Bahnen untersucht werden. Generatoren in der

- mesenzephalen Formatio reticularis (FR),
- den Colliculi inferiores (IC),
- von multisensorischen Teilen des Thalamus und deren corticalen Projektionen,
- von den medialen Kniehöckern (CGM) sowie
- aus beidseitigen temporalen Cortexarealen und vom posterioren mittelliniennahen Cortex zählen dazu (s. [Kuriki et al. 1995]).

Die thalamischen Afferenzen sind für die temporalen corticalen Komponenten notwendig, nicht aber für die anderen o.g. Beiträge, wie in pharmakologischen Inaktivationsexperimenten am Tier nachgewiesen wurde. [Kraus und McGee 1992].

Die Beteiligung des mesenzephalen retikulären aktivierenden Systems bedingt eine (verschieden starke) Abhängigkeit aller MLR vom Wachheitsstatus bzw. vom Schlafstadium. So können die MLR bei Kindern im Stadium 4 völlig fehlen, dagegen aber im REM-Schlaf oder in den anderen Stadien sicher detektierbar sein.

Klinisch können die MLR zur frequenzspezifischen Hörschwellen-Bestimmung besonders im Tieftonbereich genutzt werden, insbesondere dann, wenn die BERA aufgrund von Synchronisationsstörungen der neuronalen Aktivierung nicht mehr erhältlich sind. Prä- und postoperative Diagnostik bei CI und Narkosemonitoring (P1-Veränderungen durch Halothan und Isofluran) sind weitere Beispiele klinischer Anwendungen [Hielscher und Jörg 1993b; Hoke und Hoke 1997b].

Die Beobachtung, daß die MLR bei corticalen Läsionen charakteristische topographische Änderungen aufweisen, führte zur Entwicklung von Mapping-Techniken für die genaue Beschreibung der Potentialverteilung auf der Kopfoberfläche.

2.3.5 Corticale auditorisch evozierte Antworten (CAEP, CAEF)

Die transienten corticalen auditorisch evozierten Potentiale (CAEP), deren magnetisches Komplement (CAEF) in der vorliegenden Arbeit abgeleitet wurde, setzen sich, wie in **Abb. 2.3** (s. oben!) skizziert, aus folgenden charakteristischen Wellen zusammen: P1, N1, P2, N2. Darüber hinaus müssen die mismatch negativity (MMN), die processing negativity (PN) und die contingent negative variation (CNV) wegen möglicher Überlagerungen der Welle N1 hier beachtet werden. Dies wird in den jeweiligen Abschnitten näher erläutert.

2.3.5.1 Die Wellen N1 und P2 (CAEPs) bzw. die Wellen M100 und M200 (CAEFs)

Am „robustesten“ tritt in der Regel der auch als slow-vertex-response bezeichnete N1/P2-Komplex in den elektrischen Ableitungen hervor. Die N1 nimmt hinsichtlich ihrer Klassifizierung als reizkorrelierte Antwort eine Grenzstellung ein, da sie sich aus mindestens 5 Komponenten rekrutiert, von denen nur 3 exogene, die anderen beiden endogene Komponenten sind [Hoke und Hoke 1997a]. So werden die CAEPs insgesamt allgemein den ereigniskorrelierten Antworten zugerechnet.

Das Stimulationsparadigma beinhaltet meist eine Reizung mit Tonbursts, deren physikalische und Informations-Eigenschaften vielfältige Einflüsse auf das abgeleitete Feld bzw. Potential haben. Auch die psychophysiologischen Voraussetzungen der Testperson sind wesentliche Einflußgrößen. Unter den möglichen Faktoren sind besonders die folgenden bislang eingehend untersucht worden:

- a) Stimulusdauer
- b) ISI
- c) Stimulusfrequenz
- d) Stimulusintensität
- e) Alter
- f) Geschlecht
- g) Vigilanz, Schlaf
- h) Aufmerksamkeit
- i) Medikamente
- j) Stimuluskombinationen
- k) Stimulusbedeutung

a) und b) Stimulusdauer und ISI:

Die Stimulusdauer wie auch die Dauer der Intersimulusintervalle bzw. der zwischen den Stimuli liegenden Pausen beeinflussen die Amplitude der N1/P2. Für die N1-Komponente ist eine relative Refraktärzeit von ca. 10 Sekunden beschrieben. Deshalb ist ihre Amplitude besonders bei $ISI < 4s$ deutlich reduziert.

Aus Messungen mit langen Burst-Dauern ergab sich, das die N1 sowohl als „on“-Antwort, also in fester Beziehung zum Stimulusbeginn, als auch als „off“-Antwort auf das Stimulusende erscheint. Die off-Antwort verschwindet jedoch bei sehr kurzen Reizen, wie sie in dieser Studie verwendet wurden. Ebenso das perstimulatorische Gleichspannungspotential (sustained potential SP, sustained field SF). Bei der Reizdarbietung mit randomisiertem ISI erreicht man höhere Amplituden und damit ein besseres Signal/Rausch-Verhältnis.

c) Stimulusfrequenz

Die Stimulusfrequenz hat einen Einfluß mit parabolischer Charakteristik auf die Latenz der M100: So ist im Sprachfeld-Frequenzbereich die M100-Peak-Latenz minimal. Bei niedriger und höherer Stimulusfrequenz steigen die Latenzwerte. In diesem Verhalten wurde von [Stufflebeam et al. 1998] ein zusätzlicher Mechanismus der Frequenz-Kodierung vermutet.

Auch auf die Parameter der Dipollokalisierung hat die Frequenz des Reizes Einfluß: Die Dipolrichtung der M100 wendet sich mit steigender Tonfrequenz mehr nach vertikal, wenn linkshemisphärisch abgeleitet wird. Rechts waren solche Veränderungen dagegen nicht nachweisbar [Rosburg et al. 1998].

Im Latenzbereich der CAEP-Welle P2 konnten durch ihre verschiedene Abhängigkeit von der Frequenz der Stimuli zwei Komponenten identifiziert werden: bei 130ms mit Amplitudenminderung bei steigender Frequenz und bei 220ms ohne Frequenzeinfluß [Verkindt et al. 1994].

d) Stimulusintensität

Mit der Stimulusintensität steigt auch die Amplitude der N1-Welle: bei Gesunden um ca. 0,36µV/10dB bei elektrischer Ableitung [Wang et al. 1996].

Die M100-Peak-Latenz hat eine parabolische Abhängigkeit von der Stimulusintensität: im schwelennahen Bereich ist sie stark beeinträchtigt. Sie variiert hier um >2ms/dB, und kann bei einer um 5dB versus 30dB SL überschwelligen Stimulation > 30ms verzögert sein. Ab ca.30dB SL jedoch variiert die Latenz praktisch nicht mehr intensitätsabhängig [Stufflebeam et al. 1998].

e) Alter:

Die Altersabhängigkeit der Welle M100 wird in der Literatur nicht ganz einheitlich dargestellt:

Die klinisch angewendete Methode zur Ableitung der CAEPs ergibt nach Hielscher und Jörg [Hielscher und Jörg 1993a] erst mit Eintritt ins Schulalter sicher identifizierbare Potentiale.

Pateau [Pateau et al. 1995] beobachtete dagegen bei MEG-Untersuchungen 0,3 bis 15jähriger Kinder insgesamt eine ähnliche Morphologie und Topographie der CAEPs wie bei Erwachsenen. Unterschiede fanden sich lediglich bei ISIs < 1s. Die typische Sequenz P1m-N1m-P2m-N2m (bei 50; 100; 200; 250ms) verschmilzt hierbei im Alter bis 12 Jahren zu einer biphasischen P1m-N1,2m-Sequenz (bei 100 und 260ms). Surwillo [Surwillo 1981] beschreibt eine verlängerte Refraktärphase der N1 bei Kindern und Stimulation mit ISI < 1s.

Die Peak-Latenzen der N1-Komponente sinken bis zur Pubertät und steigen dann wieder mit zunehmendem Alter.

Pekkonen et al. konstatieren unterschiedliche Einflüsse des Alters auf aufeinanderfolgende CAEP-Wellen: Sie fanden eine alterskorrelierte Amplitudenerhöhung der M50, nicht aber bei der M100. Die Peak-Latenzen dieser beiden Wellen differieren nicht alterabhängig, jedoch nimmt die interhemisphärische Latenzdifferenz der beidseitig ableitbaren M100 mit dem Alter zu [Pekkonen et al. 1995].

Chambers [Chambers 1992] fand bei Zunahme des Alters in elektrischen Ableitungen der späteren mittellatenten Wellen unter anderem eine Latenzzunahme und eine veränderte Reagibilität der Amplitude.

Woods [Woods und Clayworth 1986] schreibt dem zunehmenden Alter eine Reduktion der inhibitorischen Kontrolle afferenter Stimulation zu, was altersabhängig steigende Amplituden der AEPs zur Folge hat. Auch Anderer et al. beschrieben bei elektrischen Ableitungen eine „zunehmende Aktivierung“ mit dem normalen Altern. Der bei jungen Probanden vorhandene Unterschied der Quellenlokalisierung zwischen beachteten und unbeachteten Stimuli verringert sich mit dem Alter [Anderer et al. 1998] .

In einer anderen Studie [Anderer et al. 1996] konnten sehr differente Altersabhängigkeiten der Quellenlokalisationen der CAEP-Wellen bei einer großen Fallzahl nachgewiesen werden. Beispielsweise ändert sich die örtliche Amplitudenverteilung der N1 nicht. Ein Shift fand sich aber z.B. bei der P2 nach frontal, bei der N2 nach parietal. Die Latenz der N1 nimmt nur unter posterior liegenden AEP-Ableitungen mit dem Alter zu.

Brown et al. fanden keine signifikante Korrelation zwischen M100-Amplitude, -Latenz und Alter, beschrieben aber eine zunehmende Latenzverzögerung und Amplitudenabnahme je später die Latenzklasse der Komponente ($N100 < P200 < N200 < P300$) mit zunehmendem Alter. Ab ca. 45 Jahren ist der Effekt noch stärker betont. (z.B. $N2 \rightarrow 1,4\text{ms/Jahr}$) [Brown et al. 1983].

Hoke et al. beschreiben eine altersbegleitende Reduktion der Amplituden-Ratio $M200/M100$ (ca. 1,2 bei 18jährigen, 0,8 bei 60jährigen) [Hoke et al. 1995].

f) Geschlecht

Nachdem in zahlreichen Untersuchungen an kleinen Probandengruppen geschlechtsabhängige Latenzunterschiede der M100 beschrieben worden waren, wurde in einer größeren Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied bei Latenzen und Dipollokalisierungen ausgeschlossen [Jacobson et al. 1993].

g) Vigilanz und Schlaf

Der Vigilanzstatus der Testperson und seine Schwankung während der Messung hat wesentlichen Einfluß auf Latenz und Amplitude der M100 und sollte daher nach Möglichkeit konstant gehalten werden [Vieth et al. 1996, 1995; Schaeffer 1955; Hoke und Hoke 1997c].

So beschreibt Iramina [Iramina und Ueno 1995] mit zunehmender Tiefe des Schlafes eine Latenzverzögerung (ca. 50ms) und Amplitudenverringern der N1 (der CAEPs) und im Stadium 2 und 3 auch bei der M100 (der CAEPs). Die Dipollokalisierungen zeigen nur geringe

Abweichungen von bis 10mm ohne erkennbare Tendenz in Bezug zum Schlafstadium. Eine späte Komponente bei 330ms trat erst im Schlaf hervor.

Laut Hoke [Hoke und Hoke 1997c] sind allein die evozierten Antworten im REM-Schlaf denen im Wachzustand ähnlich.

h) Aufmerksamkeit

Der Einfluß einer gerichteten Aufmerksamkeit auf die Stimuli resultiert in einer Amplitudenerhöhung der M100. Diese wird jedoch in unterschiedlicher Weise interpretiert:

Einerseits wurden räumlich getrennte Dipolquellen für Unterkomponenten der M100-Welle isoliert, die als morphologisches Substrat der selektiven Aufmerksamkeit interpretiert wurden. Andererseits wurde eine aufmerksamskeitsbezogene gesteigerte Aktivierung der gleichen neuronalen Strukturen angenommen, die auch die unbeachtete M100 generieren. Bei Anwendung eines Odball-Paradigmas wird ein Teil der Amplitudenerhöhung der M100 einer überlagernden Processing Negativity (PN; s.unten!) zugeschrieben [Fujiwara et al. 1998; Arthur et al. 1991].

Die in der M100 enthaltenen exogenen Komponenten sollen nach Hoke [Hoke und Hoke 1997a] von der Aufmerksamkeit unbeeinträchtigt sein.

Obwohl das EEG und das MEG komplementär dieselbe neuronale Aktivierung reflektieren, sind die Methoden sowohl hinsichtlich des Substrates der Messung als auch ihrer Selektivität und Sensitivität doch sehr verschieden. (s. unten!) So lassen sich die hier gemeinsam beschriebenen Komponenten und Wellen der corticalen akustisch evozierten Antworten bei simultanen MEG-EEG-Messungen nicht automatisch gleichermaßen identifizieren [Siedenberg et al. 1996].

2.3.5.2 Generatoren der Wellen N1 und P2 (M100 und M200)

Die Struktur der Generatoren der CAEPs/CAEFs ist für die simple Zuordnung einer Welle zu einer diskreten morphologischen Struktur zu komplex. Jedoch haben vielfach bestätigte Dipolquellenanalysen besonders für die M100 gezeigt, daß Hauptgeneratoren beidseits auf dem Planum temporale im Bereich der Heschl'schen Querwindungen lokalisiert werden können [Zouridakis et al. 1998; Hari 1994; Virtanen et al. 1998; Alcaini et al. 1994; Eulitz et al. 1995; Mäkelä et al. 1993; Suzuki et al. 1997; Roberts und Poeppel 1996; Reite et al. 1994; Pantev et al. 1996a; Kuriki et al. 1995]. Dies entspricht den Brodman-Areae 40 und 41, also dem primären und sekundären auditiven Cortex.

Untersuchungen zu den vielfältigen Einflüssen auf die Welle M100 ergaben, daß sie sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt, die sich mittels spezieller Paradigmen für die Reizung oder Quellenmodellierung isolieren lassen.

Mit Hilfe von Dipolquellenanalysen identifizierten Scherg et al. [Scherg und Picton 1991] im temporalen Cortex 3 Quellen:

1. eine vertikal orientierte Dipolquelle bei 100 ms auf dem Planum temporale,
2. eine vertikal orientierte Dipolquelle anterior des Koniocortex im supratemporalen Planum und
3. eine lateral orientierte Dipolquelle vom temporalen Cortex, deren Peak-Latenz ca. 150 ms ist.

Die Generatoren der CAEP/CAEF liegen nicht ausschließlich innerhalb der primären auditorischen Bahn. So können beispielsweise die Formatio reticularis und Strukturen des limbischen Systems die Wellen modifizieren und ihrerseits Komponenten beisteuern [Kraus und McGee 1992].

Intracranielle Ableitungen und MEG-Studien weisen auf eine Beteiligung von Aktivität im motorischen und prämotorischen Cortex hin, die im Frontalhirn, limbischen Strukturen und in der FR gebahnt werden. Für die aufmerksamkeitsabhängigen Komponenten in der N1m (M100) wurden auch frontal gelegene Generatorstrukturen lokalisiert. Zouridakis [Zouridakis et al. 1998] beschreibt einen regelmäßigen örtlichen Shift der M100-Dipolquelle (posterior → anterior, medial → lateral und superior → inferior) über den Zeitverlauf der Welle. Die P2- Komponente wurde anterior, medial und inferior der N1 lokalisiert [Lü et al. 1992; Pantev et al. 1996b]. Die Quellenorte der P2 und N2 unterscheiden sich nicht. Sie projizieren sich damit in den auditiven Assoziationscortex.

Sowohl in der Zeitcharakteristik als auch bei der Quellenlokalisation sind interhemisphärielle Unterschiede der M100 bekannt:

Bei monauraler Stimulation mit Ton-Bursts sind kontralateral höhere Amplituden und kürzere Latenzen zu finden als ipsilateral [Vasama et al. 1994]. Die Latenzen sollen bei rechtshemisphärischer Ableitung kürzer und die Amplituden höher sein als links, sowohl bei binauraler als auch bei kontralateral monauraler Stimulation [Suzuki et al. 1997]. Die rechtshemisphärische M100-Dipolquelle wurde meist einige Millimeter anterior verglichen mit der linken lokalisiert [Suzuki et al. 1997; Nakasato et al. 1994].

Besonders neuromagnetische Messungen deckten eine funktionelle Organisation im Sinne einer Tonotopie und auch einer Ampliotopie für die tangential orientierten Komponenten der CAEFs auf [Pantev et al. 1996c, 1989].

Wird mit kurzen Sprachreizen (Vokalen) stimuliert, so sind die Latenzen und Amplituden im Latenzbereich der M100 gleich denen bei Ton-Stimulation. Jedoch baut sich ein sog. Sustained

Field/Potential (SF/SP) zwischen 200 und 600ms auf, welches linkshemisphärisch betont ist und eine von der Ton-Antwort örtlich verschiedene Quelle hat [Eulitz et al. 1995].

Die Ableitbarkeit der bezüglich der Latenzklasse späten Antworten beruht nicht zwingend auf intakten früheren Antworten: sie sind u.U. auch bei stark deformierten oder sogar abwesenden FAEPs vorhanden [Kraus und McGee 1992].

2.3.5.3 Pathologie der Wellen N1 und P2 (M100 und M200)

Hoke [Hoke und Hoke 1997a] sieht die derzeitige klinische Indikation zur Registrierung der CAEPs in der frequenzspezifischen Schwellenbestimmung in der Audiologie. In der Routinepraxis werden sie eher selten angewendet. Vor dem Hintergrund der in der Einleitung genannten Entwicklungen ist aber anzunehmen, daß den corticalen Antworten wieder ein verstärktes Interesse zukommen wird. Die Koinzidenz von Veränderungen der CAEPs/CAEPs mit bestimmten Krankheitsbildern war Gegenstand vieler Untersuchungen. Einige Beispiele sollen hier genannt werden:

Audiologische Erkrankungen:

Tinnitus

Bei Patienten, deren Tinnitus sich mittels Lidocain-Infusion temporär unterdrücken läßt, wurde eine korrespondierende Verkürzung der Halbamplitudendauer der M100 beobachtet. Als Ursache wird diskutiert, daß Tinnitus eine permanente Gedächtnisspur erzeugt, als deren Ausdruck späte Anteile der M100-Welle gelten. Diese Gedächtnisspur würde sich ohne Tinnitus abschwächen [Shiomi et al. 1997]. Hoke et al. beschrieben, daß bei Tinnitus-Patienten die Amplitude der Welle M200 reduziert und die M100 verstärkt ist. Die Ratio M200/M100 reduziere sich nicht mehr altersabhängig, wie bei Normalhörigen [Hoke et al. 1995].

Mühlnickel [Mühlnickel et al. 1998] beschreibt für Tinnituspatienten eine Quellenlokalisationsverschiebung bei Stimulation mit der Tinnitusfrequenz in benachbarte Cortexareale, was als auditorisches Phantom-Phänomen bezeichnet wurde.

Einseitige Surditas

Fujiki et al. führten MEG-Untersuchungen mit einseitig ertaubten Patienten durch [Fujiki et al. 1998]. Sie beschreiben, daß bei früher einseitiger Ertaubung die CAEPs nicht kontra- sondern ipsilateral höhere Dipolmomente aufweisen. Weiterhin wurde eine Abnahme der interhemisphärischen Latenzdifferenz der M100 beobachtet. In Bezug auf die Dauer des Bestehens der Ertaubung wird vermutet, daß funktionelle Veränderungen der zentralen Hörbahn nicht unmittelbar gleich nach Ertaubung einsetzen, sondern erst nach mehr als 3 Monaten.

Plastische Veränderungen im zentralen auditiven System seien bei kongenitaler Ertaubung am ausgeprägtesten, könnten aber auch bei später Ertaubung beobachtet werden.

Congenitale Schwerhörigkeit

Vasama [Vasama et al. 1994] untersuchte mit dem MEG Patienten mit einer einseitigen angeborenen Schalleitungsschwerhörigkeit. Bei Stimulation des gesunden Ohres fanden sich mehrheitlich Befunde, die denen von Hörgesunden entsprechen. Hinweise für eine mögliche corticale Reorganisation zentralauditiver Strukturen ergaben sich bei einzelnen Patienten: ipsilateral zur Stimulation waren die Peak-Latenzen der M100 verkürzt und die Amplituden erhöht.

Neurologische Erkrankungen:

Migräne

Interiktale CAEP-Untersuchungen bei Migräne-Patienten zeigten signifikant höhere Amplituden der N1/P2-Welle. Der Effekt zeigte eine stärkere Abhängigkeit von der Stimulusintensität als bei gesunden Probanden und war betont, wenn den Anfällen keine Aura vorausging [Wang et al. 1996].

Zerebraler ischämischer Insult

Bei Schlaganfall mit Ischämie im auditorischen Cortex wurde ein Ausfall der M100 auf der Seite der Läsion und eine Amplitudenreduktion mit Latenzverzögerung der M100 kontralateral zur Läsion beobachtet [Mäkelä 1993; Mäkelä und Hari 1992].

Tumor im Temporallappen

Bei temporal lokalisierten Tumoren wurden Latenzverzögerungen der M100 beschrieben, sofern der Cortex im Bereich des posterioren Drittels der Sylvi'schen Furche von Tumor und/oder perifokalem Ödem betroffen waren [Nakasato et al. 1997]. Bei Beschränkung der Läsion bzw. des Ödems auf den temporopolen Anteil blieb die M100 unverändert. Nach Operation konnte eine partielle Rückbildung der Veränderungen beobachtet werden.

2.3.6 Ereigniskorrelierte Antworten

Unter ereigniskorrelierten Antworten (event related responses, ER) sind die Antworten zusammengefaßt, die vorrangig nicht von den physikalischen Stimuluseigenschaften abhängen, sondern vom Informationsgehalt bzw. von der funktionellen Bedeutung des Reizes. Sie setzen sich entsprechend aus endogenen Komponenten zusammen.

2.3.6.1 Mismatch negativity (MMN)

Wird in einer Serie von Stimuli (standards) in randomisierter Folge ein Anteil von solchen Stimuli präsentiert, die in einem oder mehreren physikalischen Parametern von den standards abweichen (deviants), so wird zwischen 150 und 275 ms nach Stimulusbeginn eine negative Welle evoziert, die bei reiner Stimulation mit standards nicht auftritt. Die Stimulationsart wird als Oddball-Paradigma bezeichnet. Die Welle repräsentiert einen automatischen Detektionsmechanismus für Abweichungen der Stimuluseigenschaften. Dabei kann es sich um Unterschiede in der Reizfrequenz, -intensität, und/oder -dauer, aber auch der temporalen, räumlichen oder phonetischen Struktur des Reizes u.a. handeln. Die MMN kann durch Subtraktion der Standard-Antworten von den Deviant-Antworten isoliert werden. Voraussetzung für die Ausprägung der MMN ist die vorherige Ausbildung einer „Gedächtnisspur“, sodaß die Anzahl anfänglich präsentierter standards, die Stabilität ihrer Parameter sowie der Grad der Abweichung und die Komplexität der deviants Einfluß auf die MMN haben. Die Ausprägung der Welle erfolgt unabhängig von der Aufmerksamkeit und auch bei verminderter Vigilanz bzw. im Schlaf. Die deutliche Altersabhängigkeit der MMN besteht in einer Latenzabnahme bis zum 7. Lebensjahr und einer Amplitudenabnahme mit zunehmendem Alter. Sie ist bereits bei 6 Monate alten Säuglingen ableitbar. Die Generatoren der MMN liegen nach EEG-, MEG- und Tiefenelektroden-Analysen 1. im supratemporalen auditiven Cortex und 2. im frontalen Cortex.

2.3.6.2 Processing negativity (PN)

Ebenfalls durch Stimulation nach dem Oddball-Paradigma wird diese Komponente evoziert. Der Unterschied zur MMN liegt in der gerichteten Aufmerksamkeit auf den devianten Reiz, der hier als Target-Reiz oder relevanter Reiz bezeichnet wird. Anstelle der automatischen „Gedächtnisspur“ wird so eine aktive „Aufmerksamkeitsspur“ des Vergleiches der Stimuluseigenschaften erzeugt. Die PN beginnt 60-70 ms nach Stimulusbeginn und hält 250-700 ms an. Ihre Dauer korreliert positiv mit dem Übereinstimmungsgrad von Standard- und Target-Reiz. Das heißt: es wird um so länger „verglichen“, je weniger Unterschiede zu finden sind. Betrifft der Unterschied verschiedene Stimulusattribute (z.B. Frequenz und Intensität), so setzt die PN 30-50 ms später ein. die Peak-Latenz der PN sinkt mit dem ISI, jedoch nicht proportional. So kann die PN bei sehr kleinen ISIs in die Poststimulusperiode des Folgereizes hineinreichen und dessen Antworten beeinflussen. Die PN reift während der ersten beiden Dezennien in Form einer Latenzabnahme und einer Amplitudenzunahme und ändert sich im weiteren Altersverlauf nicht mehr. Als Sitz der Generatoren sind der auditive Cortex sowie der frontale Cortex beschrieben, wobei es hemisphärielle Unterschiede gibt.

2.3.6.3 Die Welle P300

Wird bei Stimulation mit dem Oddball-Paradigma der Target-Reiz mit der Instruktion zu einer bestimmten mentalen oder motorischen Reaktion (z.B. zählen, Knopf drücken o.ä.) gekoppelt, so wird mit einer Latenz von >250 ms eine positive Welle evoziert, deren Amplitude wesentlich größer als die der MMN und der PN ist. Diese Welle entsteht auch durch Stimulation über andere Reizmodalitäten als die auditorische. Sie reift bis etwa zum 20.Lj. durch Amplitudenzunahme und Latenzabnahme. Die P300 hat zwei Unterkomponenten: P3a nach Stimulation mit dem Reiz, der keine Reaktion fordert; P3b nach dem die Reaktion erfordernden Reiz. Die Ausbildung der P300 bezieht je nach Reizmodalität unterschiedliche Generatoren ein. Studien mit Tiefenelektrodenableitungen sowie EEG- und MEG-Untersuchungen erbrachten Hinweise auf Quellen in der MRF, dem medialen Thalamus, dem präfrontalen, temporalen, frontalen, parietooccipitalen und zentroparietalen Cortex.

2.3.6.4 Contingent negative variation (CNV)

Dieses langsame negative Potential baut sich auf, wenn einem mit einer mentalen oder motorischen Aufgabe gekoppelten relevanten Stimulus ein irrelevanter Warn-Stimulus vorausgeht. Die Welle setzt sich aus einem Orientierungspotential in der ersten Sekunde nach dem Warnreiz und einem Erwartungspotential kurz vor dem relevanten Reiz zusammen. Die CNV kann bei langen ISIs (> 4 s) biphasisch sein. Die Amplitude der N1 auf den relevanten Reiz ist deutlich höher als die auf den Warnreiz, bedingt durch die CNV aber auch die PN. Die Generatoren der CNV sind je nach Instruktion und Reizmodalität komplex. Der auditorische, sensomotorische, medioparietale und supplementär-motorische Cortex sind beteiligt.

2.3.6.5 Die Welle N400

Die N400 ist ein nicht modalspezifisches aus mehreren Komponenten zusammengesetztes EP, das semantische Sprachverarbeitung widerspiegelt. Auslöser sind Widersprüchlichkeiten in der semantischen Struktur einer Aussage. Nicht eine abweichende physikalische Struktur des Reizes, sondern ausschließlich semantische Inkongruenzen rufen die N400 hervor. Über die Generatoren der N400 ist wenig gesichertes bekannt. Sie ist rechtshemisphäriell stärker als links ausgeprägt.

2.4 Magnetenzephalographie

2.4.1 Einführung

Die Magnetenzephalographie (MEG) ist ein modernes Verfahren zur Untersuchung corticaler Hirnaktivität. Mit Hilfe hochsensibler Detektoren für sehr geringe Magnetfeldstärkeänderungen kann ein funktionelles Abbild evozierter Hirnaktivität gewonnen werden. Die räumlich-zeitliche Zuordnung zur Cortexmorphologie gelingt durch die Kombination mit der Kernspintomographie zum Magnetic Source Imaging (MSI).

Das MEG hat viele Gemeinsamkeiten mit der Elektroenzephalographie aber auch wesentliche Unterschiede. Zu deren Verständnis und zur Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit sollen deshalb einige Grundlagen erläutert werden².

2.4.2 Neurophysiologische Basis

Grundlage für das Phänomen Neuromagnetismus ist die bereits 1820 durch Hans Oerstedt beschriebene Gesetzmäßigkeit, daß jeder Stromfluß begleitet ist durch ein rechtwinklich und zirkulär zur Stromrichtung orientiertes Magnetfeld. Den durch akustische Stimulation hervorgerufenen Erregungszustand eines Cortexareals begleiten ebenfalls Ströme, die aus Ionenbewegungen im neuronalen Gewebe resultieren. Der menschliche Cortex ist im Wesentlichen aus Gliazellen und Neuronen aufgebaut, von denen gut zwei Drittel große Pyramidenzellen sind. Die Pyramidenzellen sind hier so angeordnet, daß ihre langen apikalen Dendriten säulenartig parallel zueinander und senkrecht unter der Cortexoberfläche stehen.

Drei Ebenen der Magnetfeldentstehung:

Betrachtet man die einzelne Pyramidenzelle, so treten an ihr bei synaptischer Erregung 3 Arten von Strömen auf:

1. transmembranale (durch synaptisch vermittelte Membranleitfähigkeitsänderung),
2. intrazelluläre (entlang des Ladungsgradienten im Dendriten) und
3. extrazelluläre Ausgleichsvolumenströme (im die Zelle umgebenden Volumenleiter).

² Soweit nicht anders zitiert basieren die Angaben in diesem Kapitel auf folgenden Übersichtspublikationen: [Andrä und Nowak 1998a; Orrison et al. 1995a]

Nahe der Einzelzelle entsteht deshalb ein komplexes Magnetfeld. Jedoch schon bei Ableitung in einer Entfernung von einigen Dendritenlängen resultiert regelmäßig eine **dipolare** Feldstruktur, da die Felder der transmembranalen und auch der Volumenströme sich wegen entgegengesetzter Richtung ihrer Komponenten weitgehend auslöschen. So verbleiben für einen Beitrag zum äußerlich meßbaren Feld noch die intrazellulären Ströme im Dendriten. Das sind:

→ Ströme bei der Fortleitung von Aktionspotentialen (APs) und

→ inhibitorische und exzitatorische postsynaptische Ströme (IPSC/EPSC).

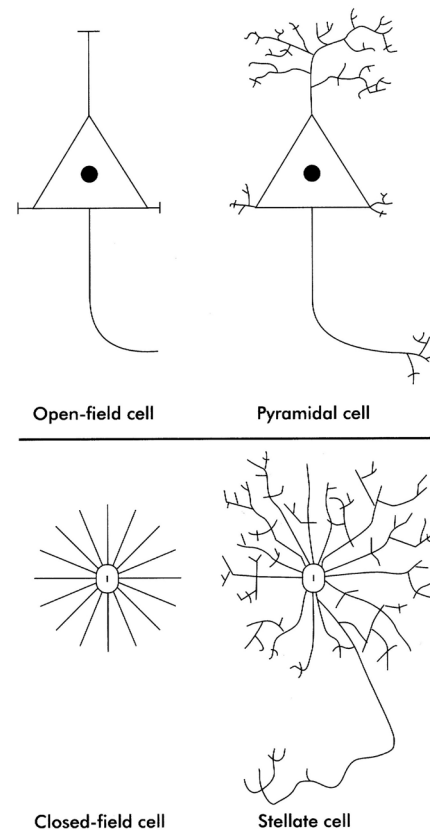
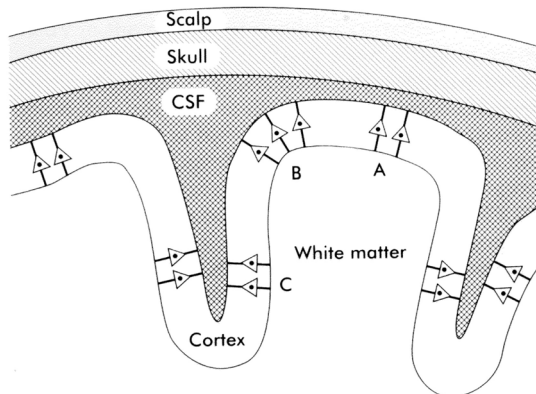
AP-assoziierte Ströme tragen zu den extrakraniell registrierbaren Magnetfeldern kaum bei, weil jeder Depolarisationsfront sofort eine feldkompensierende Repolarisationsfront folgt. Deshalb wird der Hauptbeitrag zu den auditorisch evozierten Feldern den IPSCs und EPSCs zugeschrieben [Andrä und Nowak 1998b; Okada 1983].

Von der Ebene des corticalen Verbandes von Zellen und Zellfortsätzen aus betrachtet ist die **parallele** Anordnung der Pyramidenzellen von Bedeutung: Man unterscheidet sogenannte open-field-Zellen, deren von den einzelnen dendritischen Strömen verursachte Felder sich summieren und somit von außen meßbar werden, von closed-field-Zellen in denen sich die Einzelfelder der dendritischen Ströme auslöschen aufgrund der räumlichen Symmetrie der Dendriten (vgl. **Abb.2.4**). Die Pyramidenzellschicht zeigt eindeutig open-field-Eigenschaften wegen der parallelen Anordnung der Dendriten. Durch eine Summation dendritischer postsynaptischer Ladungsänderungen (IPSCs/EPSCs) können somit Magnetfelder dipolarer Struktur generiert und äußerlich registrierbar werden.

Aus der makroskopischen Perspektive des gesamten Kopfes ist es notwendig den Einfluß der **Volumenleitereigenschaften** auf die Ausbreitung der Ausgleichsvolumenströme zu berücksichtigen: Kopfhaut, Schädelknochen, Liquor, weiße und graue Hirnsubstanz haben unterschiedliche elektrische Leitfähigkeiten, die verschieden starke Barrieren für die Ausbreitung der Volumenströme darstellen (vgl. **Abb.2.5**). Zwar durchdringen Magnetfelder biologische Gewebe relativ ungestört, nicht aber die ursächlichen Ströme. Mit Änderung der Stromverteilung ändert sich aber auch die resultierende Magnetfeldkonfiguration. Für Quellenlokalisationen werden deshalb Volumenleitermodelle verwendet, die diese Ausbreitungsbarrieren mathematisch simulieren. Die derzeit verwendeten Modelle gehen von schalenförmig angeordneten Volumina jeweils homogener Leitfähigkeit aus (z.B. Kugel oder MRT-basiert abgegrenzter Liquorraum). In Zukunft sollen Volumina mit inhomogener Leitfähigkeit simulierbar sein (mit Hilfe von FEM-Modellen: Finite Element Method).

Abb.2.4: (rechts) Idealisierte Darstellung von Nervenzellen und ihrer Einordnung als open-field-Zellen bzw. closed-field-Zellen. (entnommen aus [Orrison et al. 1995b])

Abb.2.5: Mit dem Ausmaß, zu dem der Kopf kugelförmig ist leisten Zellen mit rechtwinklig zur Schädeloberfläche orientierten Dendriten keinen Beitrag zum extracraniellen Magnetfeld (A). Parallel orientierte Zellen erzeugen dagegen ein detektierbares Feld (C). Zellen mit Orientierung wie in (B) haben radiale und tangentielle Stromkomponenten (entnommen aus [Orrison et al. 1995c])



Cortex-Gyrierung und Dipolorientierung

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, daß die radial zur Volumenleiteroberfläche orientierte Komponente des interessierenden Stromes nur einen relativ kleinen Beitrag zum äußeren Feld leistet. Hätte der Kopf Kugelform, so wären bei einem radial orientierten Stromdipol außerhalb des Kopfes keine Magnetfeldunterschiede ableitbar. Dies ist ein wesentlicher Unterschied im Vergleich zum Elektroenzephalogramm, zu dem radial und tangential orientierte Ströme gleichermaßen beitragen.

Hier wird die Furchung des menschlichen Cortex bedeutsam: Die über dem Kopf registrierbare magnetische Aktivität wird deshalb erklärt durch postsynaptische Ströme, die in den tangential orientierten Dendriten der Pyramidenzellen der Furchen-Wände fließen (s.**Abb.2.5**). Die Dendriten der Pyramidenzellen auf den Wülsten und am Boden der Furchen dagegen sind vorrangig radial orientiert und leisten nur einen untergeordneten Beitrag zum Feld.

Sollen Quellenlokalisationen der Cortexaktivität durchgeführt werden, so muß ein geeignetes Quellenmodell festgelegt werden. Da die CAEFs in der Regel ein dipolares Feldmuster aufweisen, ist das **Modell des einzelnen Stromdipoles** (auch Equivalent Current Dipole, ECD) in einem homogenen Volumenleiter von der Form des Gehirns am besten geeignet.

Mit Hilfe der Biot-Savart-Gesetze [Sato et al. 1991] läßt sich bei den unten zusammengefaßten Grundannahmen eine Quelle corticaler neuronaler Aktivität aus dem extern registrierten Magnetfeldmuster hinsichtlich ihres Ursprungsortes, ihrer Orientierung und ihrer Stärke berechnen:

- Die Quelle ist als ein einzelner Stromdipol darstellbar.
- Der Volumenleiter ist mathematisch simulierbar (z.B. Kugelschalen).
- Die elektrische Leitfähigkeit innerhalb der Volumenleiter ist homogen.

In Bezug auf die Eindeutigkeit der Kalkulation einer Quelle ist das sogenannte **inverse Problem** zu berücksichtigen [Balish und Muratore 1990]:

Ein bekannter Stromdipol erzeugt ein eindeutig definiertes Magnetfeld. Jedoch die umgekehrte Frage, welcher Stromdipol ein bekanntes Magnetfeld erzeugt, hat eine unbegrenzte Anzahl von Lösungen und wird nur durch die Einführung physiologisch sinnvoller Einschränkungen mathematisch handhabbar (z.B. Ausschluß der Ventrikelräume als mögliche Lokalisationen, Festlegung der Dipolrichtung und seiner maximalen Stärke.)

Abbildung 2.6 veranschaulicht anhand eines MEG-Isofeldkontur-Maps die durchzuführende Rechnung. Die Linien kennzeichnen Orte gleicher magnetischer Feldstärke. Vereinfacht liegt die Position des Dipols unter der halben Strecke zwischen Feldmaximum und Feldminimum entlang der Linie der magnetischen Flußumkehr (der Nullinie), aus der sich auch die Orientierung des Dipols ergibt. Seine Tiefe unter der Ebene der Messung ist proportional zur Distanz der Feldextrema und seine Stärke ist proportional zur maximalen Feldstärkedifferenz. **Abbildung 2.7** zeigt die Zuordnung der Dipolquelle zum auditorischen Cortex.

Die Form der Darstellung der Quelle als Dipol darf nicht zu der Fehlinterpretation verleiten, die Erregung des Cortex sei tatsächlich punktförmig und rein dipolar. Vielmehr gibt der Dipol den exakten Schwerpunkt des erregten Cortexareals an, welches sich aus mindestens einigen Tausend Pyramidenzellen konstituiert.

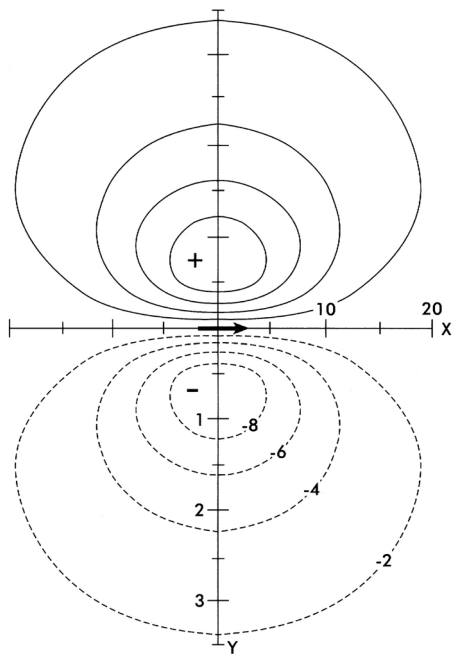


Abb.2.6: Isofeldkontur-Map eines Magnetfeldes, das durch einen Stromdipol im Halbraum unter der Meßebene erzeugt wurde. Der Dipol (hier als Pfeil) lokalisiert sich unter dem Koordinatenursprung und ist entlang der x-Achse orientiert. (entnommen aus [Orrison et al. 1995c])

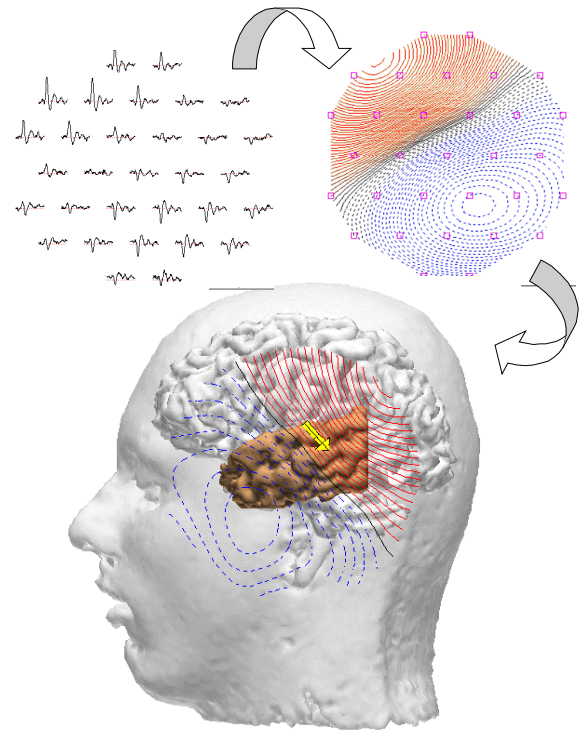


Abb.2.7: M100 der CAEFs. Oben links: Magnetfeld-Zeit-Verläufe an den einzelnen Sensoren, oben rechts: Isofeldkontur-Map. Unten: Überlagerung mit Stromdipol und 3D-Oberflächen von Kopfhaut, Cortex und Temporallappen.

2.4.3 Technische Grundlagen

Selbst stärkste neuromagnetische Signale, wie sie z.B. von epileptischen Entladungen hervorgerufen werden, haben nur eine Amplitude von einigen Picotesla (10^{-12} Tesla). Sie sind 8 Größenordnungen schwächer (der 100 Millionste Teil) als die Stärke des statischen Erdmagnetfeldes, 6 Größenordnungen schwächer als die Felder, die Autos, Fahrstühle oder Hochspannungsleitungen erzeugen und 12 Größenordnungen schwächer als die Felder von Kernspintomographen³. Daraus leiten sich zwei Probleme für die Magnetfeldregistrierung ab:

1. Die interessierenden Signale sind sehr schwach, und
2. die Störsignale aus der Umgebung sind um Größenordnungen stärker und müssen ausreichend unterdrückt werden.

³ Die Angaben in diesem Kapitel beruhen auf folgenden Übersichtspublikationen: [Andrä und Nowak 1998a; Orrison et al. 1995a].

zu 1.: Zur Lösung des ersten Problems kommt die Supraleitertechnik in Form von SQUIDS (Superconducting Quantum Interference Device) zur Anwendung. **Abbildung 2.8** veranschaulicht schematisch das Prinzip einer Magnetfeldsensoreinheit.

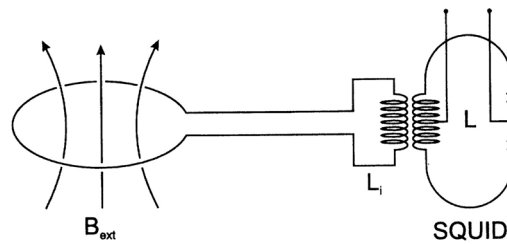


Abb.2.8: Schematischer Aufbau einer Magnetfeldsensoreinheit (entnommen aus [Nowak; Andrä 1998])

Die Aufnahme der primären magnetischen Feldsignale erfolgt über eine sogenannte Pick-up-Spule, in der das zeitlich variable externe Magnetfeld (B_{ext}) einen schwachen Strom induziert. Die Pick-up-Spule ist wiederum induktiv mit einem SQUID gekoppelt, das in Verbindung mit der SQUID-Elektronik wie ein hochempfindlicher Strom-Spannungswandler wirkt.⁴

So kann ein winziger neuromagnetisch induzierter Strom in der Pick-up-Spule umgesetzt werden in eine Spannungsdifferenz hoher Amplitude als Ausgangssignal der SQUID-Elektronik.

SQUIDS benötigen sehr tiefe Arbeitstemperaturen zur Aufrechterhaltung der Supraleitung, sodaß eine ständige Kühlung der Sensoreinheit in einem mit flüssigem Helium (-269°C) gefüllten Dewar, einem Cryostaten, gewährleistet wird. Die Perspektive, Aufwand und Kosten dieser Kühlung zu reduzieren, zeichnet sich mit der Entwicklung der Hochtemperatur-Supraleitertechnik ab. Sie soll Arbeitstemperaturen ermöglichen, wie sie schon mit dem deutlich billigeren flüssigen Stickstoff realisierbar sind.

zu 2.: Das Problem der Störsignalunterdrückung wird

- a) durch magnetische Abschirmung und
- b) durch die spezielle Konstruktion der Pick-up-Spulen handhabbar.

⁴ Ein SQUID besteht vereinfacht betrachtet aus einer Leiterschleife, in der einem Strom zunächst kein elektrischer Widerstand entgegenwirkt (supraleitend). Das hat zur Folge, daß ein Magnetfeld in die Schleife nicht eindringen kann, da jede Feldänderung sofort vollständig kompensiert wird durch das Magnetfeld des in der Schleife induzierten Stromes. An dieser Schleife sind aber (zwei) Engstellen angebracht, sog. Josephson-Kontakte. Sie modifizieren die supraleitenden Eigenschaften des Systems so, daß bei Überschreitung eines kritischen Stromes einzelne Flußquanten in die Schleife eindringen können und an den Engstellen einen Spannungsabfall hervorrufen. Dieser Spannungsabfall tritt in immer gleich großen Stufen auf, deren Äquivalent die derart abzählbaren in die Schleife eingedrungenen Flußquanten sind. Mit Hilfe der SQUID-Elektronik wird der kritische Strom am SQUID aufrechterhalten. Der Feedback-Strom der SQUID-Elektronik dient als Ausgangssignal der Sensoreinheit.

a: Magnetfeldstörungen können z.B. von Hochspannungsleitungen, Bahn- und Trafoanlagen, von Fahrstühlen aber auch von Autos und sogar von Bildschirmen ausgehen. Insbesondere zur Messung so kleiner biomagnetischer Signale wie CAEFs macht sich die Abschirmung dieser Störungen in magnetischen Abschirmkammern erforderlich ⁵.

b: Eine Eigenschaft von Magnetfeldern die man zum Fernhalten von Störungen ausnutzt, ist der (mindestens) quadratische Abfall der Feldstärke mit zunehmender Entfernung von der Quelle: Bedeutet ein Entfernungsschritt von 2 auf 4 cm einen Feldstärkeverlust von 75%, so bedeutet der gleiche Schritt in 1 m Abstand schon nur noch weniger als 1% Feldstärkeverlust. Starke Störquellen in einer gewissen Entfernung beeinflussen den Absolutwert der Feldstärke, jedoch kaum ihren Gradienten. Der Einsatz von Pick-up-Spulen, die auf die Detektion des Magnetfeldgradienten ausgerichtet sind, ermöglicht deshalb eine Fokussierung der Messung auf die nahe befindliche relevante Quelle. **Abbildung 2.9** verdeutlicht das an einem Beispiel.

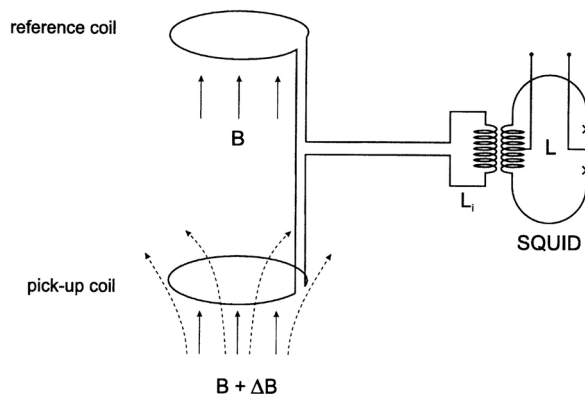


Abb.2.9: Aufbau eines axialen Gradiometers erster Ordnung: Zwei axial angeordnete gegenläufige Spulen werden in Reihe geschaltet. Ist das anliegende Magnetfeld an beiden Spulen fast identisch (geringer räumlicher Gradient), so kompensieren sich die gegenläufigen induzierten Spannungen weitgehend. Unterscheiden sich die Felder an den Spulen aber stark (wie durch sehr nahe Quellen), so ist auch die Kompensation der induzierten Spannungen unvollständig und der resultierende Induktionsstrom stark (entnommen aus [Nowak; Andrä 1998]).

Heute stehen für die simultane Registrierung über großen Cortex-Arealen Gradiometersysteme zur Verfügung, die bis zu 148 Sensoren besitzen, und die sich teilweise zu einer noch wesentlich höheren Zahl von Meßkanälen untereinander verschalten lassen. Für die Enzephalographie verwendet man vorzugsweise kugelschalensektor- oder helmförmige Anordnungen der Sensoren.

⁵ Solche Kammern werden unter Verwendung mehrerer Schichten sogenannter Mu-Metalle, gebaut, die sich durch eine sehr hohe magnetische Permeabilität auszeichnen (d.h. hohes Verhältnis von Feldstärke zu Magnetisierungsgrad). Dadurch entsteht im Inneren der Kammer ein relativ feldfreier Raum.

Zusammenfassend bietet die Methode der Magnetenzephalographie folgende wesentliche Vor- und Nachteile:

Vorteile:

- Nichtinvasivität,
- Referenzfreiheit,
- Berührungsfreiheit,
- hohe zeitliche (Millisekunden) und auch räumliche Auflösung (ca. 1cm^3),
- relativ hohe Eindringtiefe,
- Möglichkeit der Quellenlokalisierung (Verknüpfung von Morphologie und Funktion)
- Meßzeiten, die klinische Anwendung erlauben,

Nachteile:

- ◆ hoher Kostenaufwand vor allem im Vergleich zum EEG,
- ◆ Notwendigkeit relativ umfangreicher Vorannahmen
- ◆ Beschränkung auf tangential orientierte dipolare neuronale Aktivität (u.U. ein Vorteil bei kombinierter Anwendung mit EEG).

3 Methode und Material

3.1 Ansatz

Der methodische Ansatz der Untersuchung bestand im Vergleich cortical evozierter Magnetfelder von hörgesunden Probanden mit denen von Patienten mit einer sensorineuralen Schwerhörigkeit. In Kooperation zwischen der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, dem Institut für Neurophysiologie und dem Biomagnetischen Zentrum am Klinikum der FSU Jena wurden die audiologischen Voruntersuchungen und die magnetenzephalographischen Messungen durchgeführt und analysiert.

In einer vorangegangenen Testphase wurde das Paradigma für die Untersuchung der einzelnen Testpersonen und eine Strategie für die Datenanalyse festgelegt. Die Vorgehensweise wird im Folgenden beschrieben.

3.2 Auswahl der Patienten und Probanden

Es wurden 10 Patienten ausgewählt, die mit unterschiedlichen Formen und Ausprägungen einer sensorineuralen Schwerhörigkeit in HNO-ärztlicher Behandlung waren. Die für die Studie relevanten Angaben werden im Ergebnis-Kapitel im einzelnen genannt. Alle Patienten sind Rechtshänder. Die Analyse der registrierten CAEFs gliederte sich in zwei Bereiche: Zeitbereich und Ortsbereich. Die Kontrollgruppen für beide Bereiche sind nicht identisch und werden deshalb gesondert behandelt.

Die Kontrollgruppe für die Zeitbereichsanalysen bestand aus 19 freiwilligen, normalhörigen Probanden (mittleres Alter 21,2 Jahre (17-27); 11 weiblich; 18 rechtshändig).

Die Kontrollgruppe für die Ortsbereichsanalysen bestand aus 10 freiwilligen, normalhörigen Probanden (mittleres Alter 21 Jahre (18-25); 7 weiblich; 9 rechtshändig).

Alle Probanden erhielten eine materielle Aufwandsentschädigung und alle Testpersonen wurden entsprechend den Empfehlungen der Ethikkommission der FSU Jena über die Untersuchung aufgeklärt.

3.3 Audiologische Voruntersuchung

Jeder in die Studie aufgenommene Proband und Patient wurde klinisch audiologisch voruntersucht. Diese Untersuchung umfaßte neben der Erhebung der Anamnese und des hals-nasen-ohrenärztlichen Status ein Tympanogramm und ein Tonaudiogramm. Bei einzelnen Patienten wurden je nach konkreter Fragestellung zusätzlich eine Tinnitusanalyse, ein Sprachaudiogramm, die BERA und / oder Verlaufskontrollen des Tonaudiogramms erhoben.

Einschlußkriterien für die Probanden waren eine von Innenohrerkrankungen freie Anamnese und ein unauffälliger HNO-ärztlicher Status mit einem regelrechten Tympanogramm und einem Tonaudiogramm, daß im Frequenzbereich zwischen 200 und 8000Hz eine Hörschwelle von <15dB HL aufwies.

3.4 verwendete Test-Stimuli

Die Teststimuli waren **a)** Ton-Stimuli (s.**Abb.3.1**) und **b)** Kombinationen aus Ton-Stimuli und Wort-Stimuli (s.**Abb.3.2**). Die Reizapplikation erfolgte auf das zur Ableitung der Magnetfelder kontralaterale Ohr über ein akustisch auf seine Übertragungscharakteristik getestetes Schlauch-Trichter-System (Eigenbau Werkstatt Medizinisch Theoretischen Institute, Klinikum FSU Jena).

a) Die Ton-Stimuli sind Trapez-Bursts, die gekennzeichnet sind durch eine konstante Trägerfrequenz, eine lineare Anstiegsphase der Intensität, ein Plateau gleichbleibender Intensität und einen linearen Intensitäts-Abfall. Sie nehmen neben Gauß-Burst und Click eine Zwischenstellung hinsichtlich der Zeit- und Frequenzauflösung ein, was sie für die Untersuchung spätlatenter AEFs prädestiniert.

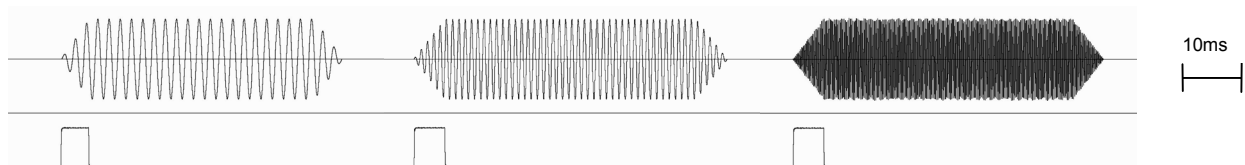


Abb.3.1: Ton-Stimuli im Intensitäts-Zeitverlauf. Oben: Testtöne: 0,5; 1 und 5kHz; Unten: Triggersignal.

Es wurden Töne folgender Frequenzen verwendet: 0,5kHz, 1kHz, 2kHz, 4kHz und 5kHz. Die Dauer der Ton-Stimuli betrug 50ms einschließlich der Anstiegs-/Abfallszeit von je 5ms. So wurde die Ausprägung eines sustained field (SF) vermieden, welches sich bei Stimuli ab einer Länge

von 150-200 ms aufbaut [Eulitz et al. 1995]. In einer Testreizserie wurden 128 gleiche Stimuli mit einem konstanten Interstimulusintervall (ISI) von 1100 ms angeordnet.

b) Bei den Ton-Wort-Stimuli wurden Kombinationen aus oben beschriebenen 1-kHz-Ton-Stimuli und einsilbigen, gesprochenen Worten verwendet (s. **Abb.3.2**). Diese Worte sind digitalisierte, von männlicher Stimme verlesene, sinnhaltige, deutsche Testworte aus dem Freiburger Sprachverständlichkeitstest (Hahlbrock) wie z.B. Brot, Leim, Tracht.

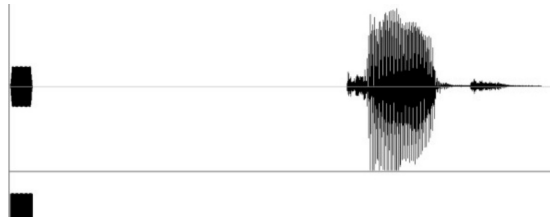


Abb.3.2: Beispiel eines kombinierten Ton-Wort-Stimulus im Intensitäts-Zeit-Verlauf. Verwendetes Wort „Tat“. Unten: Triggersignal. In der Studie wurden nur die CAEFs auf den Ton-Anteil des Stimulus analysiert.

Der zeitliche Abstand zwischen Ton-Anfang und Wort-Anfang betrug konstant 1500ms, das ISI konstant 4500ms. Die Testreizserien enthielten wiederum 128 solcher kombinierter Stimuli mit zufällig wechselnden Worten. **Für die vorliegende Untersuchung wurde jedoch nur die evozierte Antwort auf den Ton-Anteil des kombinierten Stimulus analysiert.**

Die Amplitude der Stimuli wurde mit 70 - 90 dB SPL für die Testperson subjektiv im hoch überschwelligen Bereich gewählt.

3.5 Beschreibung der Untersuchungssituation

Die Testperson hatte die Kleidung vollständig gegen magnetisch inerte Kleidung zu tauschen und alle magnetisch störenden beweglichen Gegenstände wie Schnallen, Zahnprothesenmaterial usw. abzulegen. Anschließend wurden fünf Lokalisationsspulen ähnlich wie EEG-Elektroden mit Elektrodenpaste auf der Kopfhaut befestigt und zusätzlich mit einer Netzbinde fixiert. Dann erfolgte die Digitalisierung anatomischer Landmarken mittels eines 3D-Digitizers, bei der die Testperson auf einem Hocker sitzend, Kinn und Stirn an einem Fixationsrahmen aufgestützt, für etwa 3 min möglichst unbeweglich auszuharren hatte (s. auch **Kap. 3.8 d**). Anschließend wurde sie in der magnetisch abgeschirmten Kammer bequem auf der reiz-ipsilateralen Seite liegend unter dem Cryostaten plaziert. Das zu stimulierende Ohr kam über dem Reizapplikationstrichter zu liegen, der Cryostat wurde berührungsfrei knapp über dem kontralateralen Temporallappen und radial zur Kopfoberfläche eingestellt. Die Testperson wurde instruiert, während der Messung, die etwa 15 bis 45 min dauerte, unbeweglich und wach zu bleiben und die Augen geöffnet zu halten. Die Testreize sollten weder ignoriert noch besonders beachtet werden. Über eine Sprechanlage und eine Videokamera war eine ständige Rückmeldung möglich. Nach einer 3-minütigen

Probelokalisationsmessung war u.U. eine Korrektur der Cryostatenposition nötig, um eine optimal dipolare Feldstruktur unter dem Sensorareal zu gewährleisten. Die Prozedur wurde in aller Regel völlig problemlos toleriert. Im Anschluß wurde von der Testperson ein 3D-MRT-Datensatz des Kopfes aufgenommen. Bei einigen Testpersonen wurden nach einem Intervall Wiederholungsmessungen durchgeführt.

3.6 Aufnahme des MEG

Für die Registrierung der in dieser Arbeit analysierten Magnetfelder wurde das 2 x 31kanalige Doppeldewarsystem Biomagnetometer der Firma Philips am Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena verwendet (siehe **Abb. 3.3**). Es steht in einer Abschirmkammer (AK3b, Vakuumschmelze Hanau; Abschirmfaktor 250 bei 1Hz, 2500 bei 10Hz). Das Antennensystem besteht aus 31 axialen Gradiometerspulen 1. Ordnung, die sich in einem mit flüssigem Helium gekühlten Dewar befinden, zur besseren Anpassung an die Schädelform in einer gewölbten Anordnung. Die kugelschalensektorförmige Fläche der Sensorenanordnung hat einen Durchmesser von 140mm.



Abb.3.3: Untersuchungssituation in der Abschirmkammer. Ein 31kanaliger Cryostat ist positioniert über der Temporalregion einer Testperson. Das Beschallungssystem befindet sich unterhalb des Kopfes kontralateral zur Seite Ableitung.

Der Cryostat wurde mit minimalem Abstand berührungsfrei über dem temporalen Schädel der Testperson, der seitlich auf dem Reizapplikationstrichter lag, platziert. Der für die

Quellenlokalisation fokussierte Raum erstreckte sich somit sicher über einen gesamten Temporallappen und bezog Teile des Parietallappens, des Frontallappens (bis etwa Gyrus frontalis medius), des Okzipitallappens (einschließlich Gyrus angularis), und des Kleinhirns mit ein.

Aufgezeichnet wurden pro Testreizserie 128 Trials von jeweils 512ms Dauer (bzw. 4096ms bei kombinierten Stimuli), der Zeitpunkt der Triggerung des Stimulus lag bei 50ms. Die Triggerung erfolgte über ein auf gesondertem Kanal laufendes nicht hörbares Signal. Die Abtastrate betrug 1000 s^{-1} bei den Tonreizen bzw. 500 s^{-1} bei den Ton-Wort-Testreizen, die analoge Filterung der Rohdaten wurde auf eine Tiefpassfilterung mit 500 Hz bzw. 250 Hz beschränkt. Vor jeweils ein bis zwei Serien wurden die auf der Kopfhaut fixierten Lokalisationsspulen magnetographisch lokalisiert, so daß das Zeitraster für die Erfassung ungewollter Kopfbewegungen bei etwa 1,5 bis 6 min lag. Die Meßdaten wurden digital abgespeichert zur weiteren Bearbeitung mit dem Softwareprogramm CURRY®.

3.7 Aufnahme des Kernspintomogrammes

Ein MRT des Kopfes wurde in einem Zeitraum von einer Stunde bis maximal ca. 3 Wochen nach der Messung von jeder Testperson angefertigt. Die Aufnahme erfolgte als T1-gewichtetes Turbo-Feld-Echo mit dem Gerät Gyroscan ASC II (Philips). Mit einer Scan-Matrix von 256×256 Punkten werden 256 Schichten von 1mm Dicke erzeugt. Damit beträgt die räumliche Auflösung des MRT 1mm^3 . Die MRT-Datensätze wurden per Datenleitung ins Biomagnetische Zentrum zur Weiterverarbeitung überspielt.

3.8 Datenanalyse

Die Analyse der vorab digital abgespeicherten Meßdaten erfolgte am UNIX-Computer (SUN Ultraspark) und am PC mit Hilfe der Programme CURRY® (NeuroScan, Sterling, VA, USA) und MS Excel®.

CURRY® ist ein multifunktionales Datenanalyseprogramm der Firma Philips, das speziell für die Verarbeitung von EEG- und MEG- Daten in Kombination mit Kernspintomogrammen oder Computertomogrammen für die Anwendung in der Forschung entwickelt wurde. Es ermöglicht die im Folgenden erläuterten **Schritte a) bis d)** der Datenanalyse in integrierter Form. Bei der vorliegenden Arbeit kam die Version CURRY® V3.0 zur Anwendung.

a) Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses der Rohdaten durch Artefakt-Rejektion, Averaging, Common Mode Rejection (CMR), Filterung und Singulärwertzerlegung (SVD)

Artefakt-Rejektion: Trials, die hochamplitudige, nicht stimulusbezogene Magnetfeldschwankungen >2000 fT zeigten, wurden automatisch eliminiert. Wurden durch den Vergleich der Spulenlokalisationsmessungen vor und nach der CAEF-Registrierung Bewegungsartefakte ersichtlich, so wurde die Messung ausgeschlossen oder wiederholt.

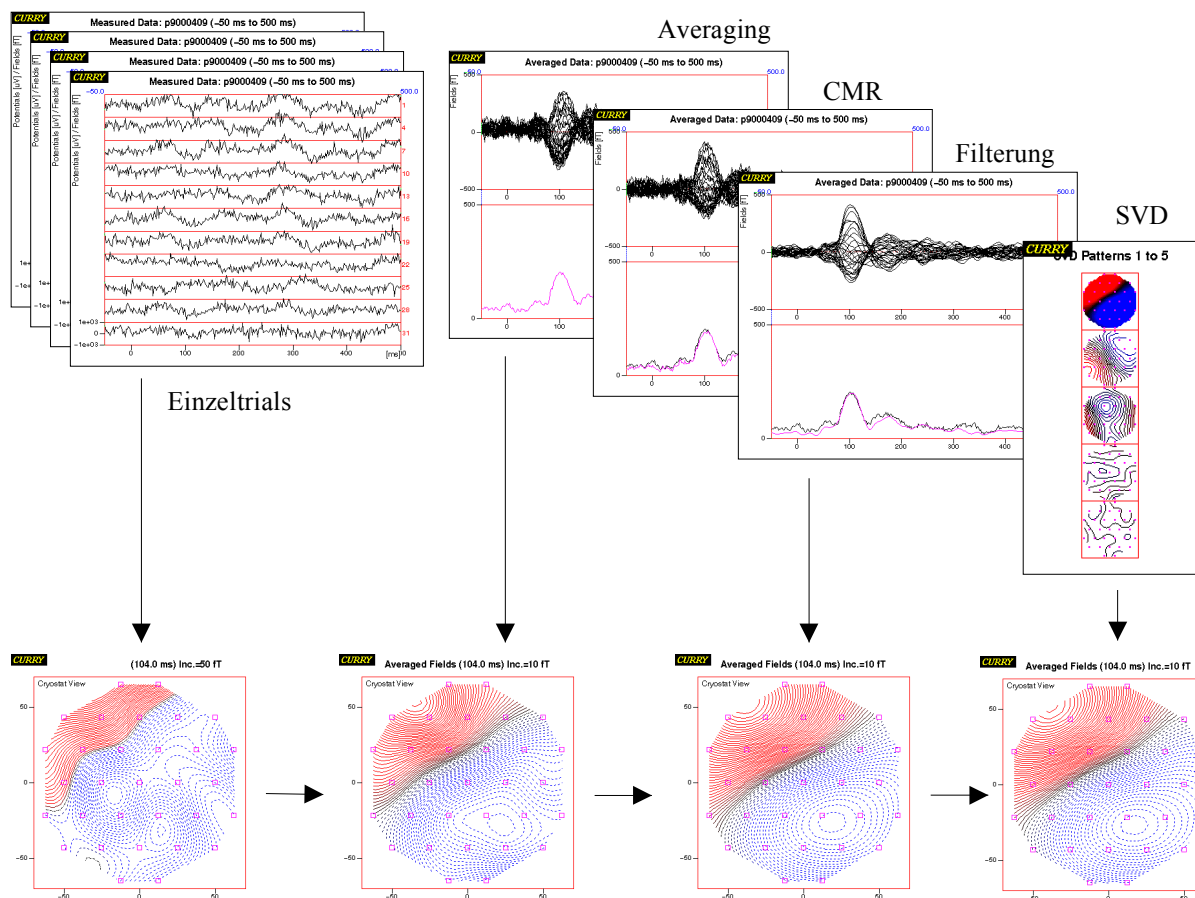


Abb.3.4: Schema der Datenaufbereitung zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses

Averaging: In die Mittelung wurde bei reiner Ton-Reizung eine 512ms lange Periode mit einem 50ms langen Prästimulus-Segment einbezogen. Bei kombinierter Ton-Wort-Reizung wurden 4096ms mit einem 100ms langen Prästimulus-Segment gemittelt. Die Anzahl der gemittelten Trials betrug je nach dem Ausmaß der Artefakt-Rejektion 100-128.

Filterung: Zur digitalen Filterung der Rohdaten wurde ein Fourierfilter (Hann) mit folgenden Parametern angewendet: untere Transition: 0,3 Hz; untere Grenze: 0,3 Hz; obere Grenze: 40,0 Hz; obere Transition: 10 Hz. Diese Filtercharakteristik ist vielfach bei CAEF/CAEP-Untersuchungen

erfolgreich angewendet worden (z.B. [Hoke et al. 1995]). Nach einer visuellen Beurteilung der Güte der dipolaren Feldstruktur kam außerdem zur Eliminierung von Gleichschwankungen die **CMR-Funktion (Common Mode Rejection)** zur Anwendung: Die gemittelten Feldstärkewerte aller 31 Kanäle werden nochmals gemittelt und von jedem einzelnen Kanal subtrahiert. Somit wird störende Aktivität, die an allen Meßorten den gleichen Wert hat unterdrückt (z.B. technische Störungsquellen in der Nähe der Abschirmkammer). In aller Regel wurde dadurch eine spezielle Eliminierung von netzbedingten 50Hz-Störungen durch Notch-Filterung überflüssig.

Singulärwertzerlegung (Singular Value Decomposition, SVD): Dieses mathematische Verfahren ermöglicht die Trennung des Rauschanteils vom Gesamtsignal. Es erfordert die Definition eines Zeitabschnittes, in welchem sich das interessierende Signal findet. Als Beginn und Ende dieses Abschnittes wurden die Minima der MGFP vor und nach der Welle M100 festgesetzt. Zur Veranschaulichung s. **Abb.3.4**.

b) Auswertung des MEGs im Zeitbereich

Grundlage für die Analyse im Zeitbereich waren die wie oben beschrieben aufbereiteten Feldstärke-Zeitverläufe der 31 einzelnen Meßkanäle und die Zeitverläufe der mittleren globalen Feldstärke über alle Meßkanäle (MGFP).

Folgende Parameter der CAEFs wurden analysiert:

- Häufigkeit des Auftretens der Wellen (bei ca. 50; 100; 160 und 250ms),
- Amplitudenrelation der Wellen zur M100-Welle,
- Wellenform der M100,
- Latenz der M100 und
- Dauer der M100.

c) Auswertung des MEGs im Ortsbereich

Dieser Schritt umfaßt die Quellenlokalisierung aus dem örtlich-zeitlichen Verteilungsmuster der Magnetfeldstärke durch

- Herstellung eines individuellen realistischen Volumenleitermodells aus dem MRT-Datensatz
- Bestimmung der Quellenparameter unter Verwendung eines iterativen Dipollokalisationsalgorithmus auf der Grundlage einer least-square-Minimierung.

Dieser Algorithmus startet mit der Postulierung eines hypotetischen Stromdipols im vorgegebenen Volumenleiter und errechnet, welche Feldstärke dieser Dipol an jedem einzelnen Sensor bewirken würde. Er hat dabei die genaue Position, Konfiguration und Orientierung der Sensoren zu berücksichtigen. Mit den errechneten Feldstärkewerten werden nun die tatsächlich gemessenen Feldstärkewerte verglichen, und es wird ein Abweichungsterm bestimmt. Danach werden die

Parameter für den hypotetischen Stromdipol verändert und die Prozedur wiederholt. So werden letztendlich iterativ diejenigen Stromdipolparameter ermittelt, für die das gemessene Feld am besten paßt, d.h. für die das Abweichungsterm den geringsten Wert hat. Der entsprechende Stromdipol repräsentiert dann die Quelle.

In die Auswertung wurden nur die Orts-Parameter der Dipolquelle einbezogen. Dipolrichtungs-Parameter kamen nur im Zweifelsfall bei der Identifikation der zeitlichen Komponenten der CAEFs zur Anwendung. Die Dipolmomente wurden in dieser Arbeit nicht analysiert.

d) morphologische Zuordnung der Quellenparameter

Zur MRT-basierten morphologischen Zuordnung der Lokalisationsdaten müssen die unterschiedlichen Bezugssysteme, in denen einerseits das MEG und andererseits das MRT arbeiten, vereinheitlicht werden. Man verwendet dazu ein drittes Bezugssystem (s. [Wagner et al. 1995]), auf welches sowohl vom MEG als auch vom MRT zugegriffen werden kann: Die räumlichen Positionsdaten von vier anatomischen Landmarken sowie von fünf auf der Kopfhaut fixierten Lokalisationsspulentriplets werden gemeinsam mit Hilfe eines 3D-Digitizer-Systems (Polhemus® Isotrak II, Colchester, VT) digitalisiert.⁶

Als anatomische Landmarken verwendet man Naseon, Vertex (Cz) und zwei präaurikuläre Punkte (PAP) an einer charakteristischen Hautfalte zwischen Tragus und Helix.⁷

An den Landmarken werden vor der MRT-Aufnahme fetthaltige Vitaminkapseln befestigt, so daß die Punkte im Schnittbild leichter identifizierbar sind.

Die Lokalisationsspulentriplets ihrerseits sind mit dem MEG-System „sichtbar“. Dazu werden zwischen den Testreizserien Lokalisationsmessungen vorgenommen, bei denen kleine Ströme nacheinander die fünf Spulentriplets passieren und die so erzeugten Magnetfelder registriert werden.

Bei der späteren Auswertung der Messungen am Bildschirm müssen die verschiedenen Koordinatensysteme dann „übereinandergelegt“ werden [Wagner et al. 1995]. Hierfür wird vom

⁶ Dieser Schritt erfolgt vor der MEG-Messung mittels des Pointers des 3D-Digitizers. Das System arbeitet auf der Basis von Aussendung und Empfang hochfrequenter elektromagnetischer Felder. Mit einem Pointer können die Orte im Raum direkt aufgesucht und „angeklickt“ werden. Der Rechner registriert dabei ein sogenanntes TAK-File. Diese Digitalisierung wird außerhalb der Abschirmkammer vorgenommen. Voraussetzung ist die während des ca. 3-minütigen Prozesses stabile Position des Kopfes relativ zum Polhemus-Sensor. Der Kopf wird dazu an einem Fixationsrahmen aufgestützt.

⁷ Der Vertexpunkt wird definiert als Schnittpunkt der medialen Verbindungslinie zwischen Naseon und Protuberantia occipitalis externa sowie der Verbindungslinie der beiden präaurikulären Punkte jeweils auf halber Distanz (übereinstimmend mit Cz des internationalen 10-20-Systems der EEG-Elektrodenanordnung).

Auswerter mit dem Programm CURRY[®] pro Meßtermin für jede Testperson ein individuelles sogenanntes POM-File erstellt.⁸

Im Anschluß können die errechneten Dipolquellen entweder in MRT-Schnittbildern oder dreidimensionalen Cortexdarstellungen der Temporallappen visualisiert werden. Diese Cortexoberflächen werden aus dem MRT-Datensatz segmentiert (s.**Abb.2.7**). Ebenfalls aus dem MRT-Datensatz werden dann die medialen und lateralen Endpunkte des Sulcus posterior der ersten Heschl-Querwindung (Heschl-Sulcus) vermessen und registriert. (Einzelheiten zu diesen corticalen Landmarken sind in **Kapitel 3.8.1.3** beschrieben.)

Die visuell vergleichende Analyse des individuellen corticalen Reliefs im Bereich des Planum temporale folgt anschließend anhand der 3D-Rekonstruktionen der beiderseitigen Temporallappen

e) inter-individueller Vergleich der Quellenparameter

Es werden folgende Vergleichsmaße errechnet (Einzelheiten s. **Kap. 3.8.1.3**):

- absoluter Abstand der Quellendipole zu einer Referenz-Gerade im Heschl-Sulcus
- craniocaudaler bzw. anteroposteriorer Anteil dieses Abstandes
- Tiefe der Quellendipole unter der lateralen Hemisphärenoberfläche (nach Projektion auf die Referenz-Gerade)

f) Bezug der Ergebnisse auf die jeweilige Hörstörung

Nicht bei allen Testpersonen konnten Messungen über das gesamte Spektrum der verschiedenen möglichen Stimulationen zusammengetragen werden. Dies ist vor allem darin begründet, daß viele Patienten nicht über eine entsprechend lange Untersuchungszeit kooperationsfähig waren. Zum anderen wurde die Auswahl der Stimulationsparameter anhand der Besonderheiten der vorliegenden Hörstörung getroffen, um dem Ziel der Untersuchung entsprechend für das Spektrum typischer Schädigungen orientierende Aussagen treffen zu können. Der Vergleich der Patientendaten wurde deshalb zwischen dem Einzelfall und der Kontrollgruppe vorgenommen.

g) Statistische Auswertung

Für die statistische Hypothesentestung der Ergebnisse im Zeitbereich wurde der zweiseitige Student'sche t-Test verwendet (implementiert im Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel 97[®]). Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ definiert ($p < 0.05$).

⁸ Das POM-File enthält die fünf Koordinatentripel für die Positionen, die die fünf Lokalisationsspulen im MRT-Bezugsraum haben müssen. Es entsteht, indem die Landmarkenpositionen aus dem TAK-File mit den angekoppelten Lokalisationsspulen-Positionen den entsprechenden Landmarkenpositionen im MRT-Bezugsraum mit minimalem Abstand angeglichen werden.

3.8.1 Restriktionen für die Quellenlokalisierung

Wie in **Kapitel 2.4.2**, S.27 erläutert wird, erfordert eine plausible Dipollokalisierung aufgrund des inversen Problems und der vorrangigen Sensitivität des MEG für tangential orientierte Hirnströme die Einführung physiologisch und technisch begründeter Restriktionen. Die angewendeten Einschränkungen sollen hier kurz erläutert werden.

3.8.1.1 Dipolmodell, Freiheitsgrade, Einschlußkriterien

In der vorliegenden Studie wurde das **Einzeldipolmodell** (Equivalent Current Dipole, ECD) für die Beschreibung der Quelle der M100 als ein hinreichend genaues Modell erachtet. Für Ursprungsort, Moment und zeitliche Variabilität des Dipoles wurden keine Einschränkungen getroffen („**moving dipole**“). Einschlußkriterien für die Akzeptanz einer Lokalisationslösung waren:

- ein ausreichend **dipolares Feldmuster** (beide Feldextrema im Sensorareal des Cryostaten, gerader Verlauf der Linie der Feldumkehr im Isokonturlinien-Map)
- eine **ausreichende Feldaufklärung** des gemessenen Feldes durch das Modellfeld des Lokalisationsalgorithmus (Deviation < 10% nach SVD bzw. < 20% vor SVD)
- eine **ausreichend tangential Ausrichtung** des Dipols (Winkel zur Temporallappenzirkumferenz < 45°)

3.8.1.2 Volumenleitermodell, Segmentierung der verschiedenen Oberflächen

Mit Hilfe des CURRY[®]-Programms wurde ein **realistisches Volumenleitermodell** aus dem individuellen MRT erzeugt. Dazu kam die Boudary-Element-Methode (**BEM**) zur Anwendung:

Aus dem MRT-Datensatz wurde eine feinstrukturierte 3D-Cortexoberfläche segmentiert durch Extraktion eines eingengten Grauwertspektrums. Diese Oberfläche, die später auch für die dreidimensionale Präsentation der Lokalisationsergebnisse nutzbar war, wurde anschließend so geglättet und dilatiert, daß sie annähernd der inneren Schädeloberfläche bzw. der äußeren Begrenzung des Liquorraumes entsprach.

Die Oberfläche wurde dann einer Triangulation mit einer Maschenweite von ca. 6 mm unterzogen und der automatischen Errechnung der BEM-Matrix zugrundegelegt.

3.8.1.3 Normierung der MRT-Datensätze und der Lokalisationsdaten

Mit dem Ziel eine gültige Referenz für die Beurteilung von Veränderungen bei Quellenlokalisationen zu gewinnen, war es notwendig, inter-individuelle und interhemisphärische Vergleiche anzustellen. Da aber Form, Größe und Feinstruktur von Schädel und Cortex inter-individuell sehr variabel sind, mußte eine Möglichkeit gefunden werden, die für die Fragestellung relevanten morphologischen Strukturen zu normieren.

Die Mehrzahl der Studien zur Lokalisation von Dipolquellen beschränken sich auf den relativen Vergleich der Quellenorte untereinander und/oder in Bezug auf ein „kopfbasiertes Koordinatensystem“⁹. Unter symmetrischen äußeren Landmarken liegende corticale Strukturen sind meist nicht exakt symmetrisch, da das Gehirn eine charakteristische Asymmetrie aufweist. Die gyrale Faltung des auditiven Cortex ist interhemisphärisch verschieden. Dies kann die MEG-Lokalisation beeinflussen, da die neuronalen Ströme verschieden starke tangential Orientierung haben (vgl. [Lopes da Silva 1998]).

Bei fMRI-Studien und in Einzelfällen auch für das MEG hat die Methode des Statistical Parametric Mapping (SPM) Anwendung gefunden¹⁰.

Andere Autoren beziehen sich auf den von Talairach und Tournoux 1993 publizierten MRT-Anatomie-Atlas des Gehirns¹¹.

Das individuelle gyrale Relief des Planum temporale ist jedoch in einem solchen Ausmaß variabel, daß mit den genannten Verfahren keine zufriedenstellende Normierung dieser interessierenden Region gelang. **Deshalb wurde für die vorliegende Studie folgendes vereinfachende Bezugssystem geschaffen:**

⁹ Bezug auf Landmarken der Hautoberfläche mit einer lateralen Achse durch die beiden präauriculären Punkte, einer antero-posterioren Achse durch den Mittelpunkt der Strecke PAR-PAL und das Nasion sowie eine infero-superiore Achse durch die Senkrechte zu den beiden vorigen Achsen (Beispiel [Kuriki et al. 1995; Pantev et al. 1996a; Hajek et al. 1997])

¹⁰ Mit Hilfe von Translationen, Rotationen, Dilatationen und (optional) mit nichtlinearen Dehnungen werden wichtige Bezugspunkte im individuellen MRT auf ein Standardmaß angepaßt und in einem einheitlichen Koordinatensystem dargestellt. (s. auch [Duffy et al. 1999; Kiebel et al. 1999])

¹¹ ([Talairach und Tournoux 1993; Frot und Mauguire 1999; Huonker et al. 1996]) Nullpunkt dieses Koordinatensystems ist die Commissura anterior (CA), die y-Achse ist die verlängerte Verbindung zwischen CA und Commissura posterior (CP), die z-Achse steht senkrecht auf der y-Achse und verläuft im Interhemisphärenspalt, und die x-Achse, die die Lateralausdehnung angibt, steht senkrecht auf der y- und der z-Achse. Auf dieses System normalisierte Quellenlokalisationsdaten sind inter-individuell in einem höheren Maß vergleichbar.

In den Boden entlang des Sulcus zwischen den vorderen Heschl-Gyri wurde individuell eine Gerade eingepaßt. Diese Struktur wurde gewählt, weil die stärksten Komponenten der N1-Welle ihre Generatoren im Bereich der Heschl'schen Querwindungen des Planum temporale haben sollen, und weil diese Windung in der Mehrzahl der Fälle relativ geradlinig verläuft. (s. **Abb. 3.5**)

Alle Lokalisationsdaten werden angegeben mit ihrem senkrechten Abstand zu dieser Gerade. Zusätzlich wird die Tiefe der Dipollokalisierung angegeben als Abstand zwischen dem Lotpunkt der Quelle auf die genannte Gerade und dem lateralen Endpunkt der Gerade auf der äußeren Hirnoberfläche (Sylvi'sche Furche an der Hemisphärenzirkumferenz).

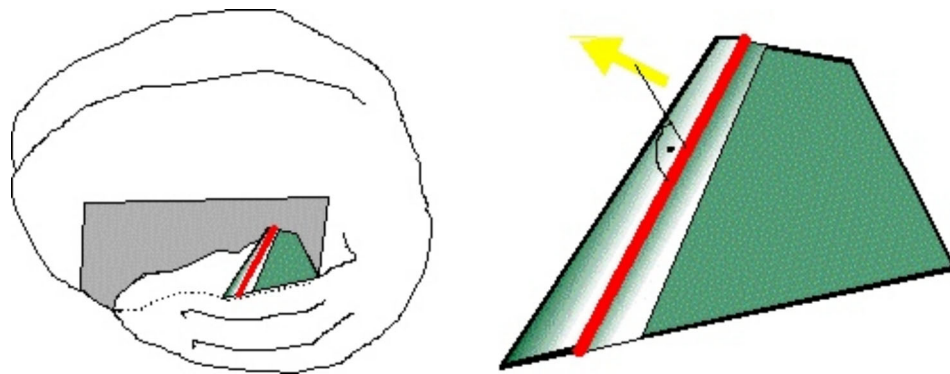


Abb.3.5: Schematische Darstellung des verwendeten Bezugssystems bestehend aus einer Gerade (rot), die individuell im Heschl-Sulcus eingepaßt wurde. Grün: Planum temporale, gelb: Dipolquelle, hellgrün: Heschl-Gyri.

Die Errechnung dieser Distanzen von der Bezugsgeraden (vergl. **Abb. 3.6**) wurde folgendermaßen durchgeführt:

Mit Hilfe der CURRY[®]-Software wurden im dreidimensionalen MRT der mediale Endpunkt $P_m(x_m; y_m; z_m)$ des Heschl-Sulcus sowie der laterale Austrittspunkt aus der Sylvi'schen Furche $P_l(x_l; y_l; z_l)$ mit ihren Koordinaten ermittelt. Der Ursprungsort der errechneten Dipolquelle wird mit $P_q(x_q; y_q; z_q)$ bezeichnet.

Drückt man diese Punkte als Vektoren mit Beginn im Koordinatenursprung $P_0(x_0; y_0; z_0)$ aus,

$$P_m \rightarrow \underline{p}_m$$

$$P_l \rightarrow \underline{p}_l$$

$$P_q \rightarrow \underline{p}_q$$

(Unterstreichung kennzeichnet den Ausdruck als Vektor)

so läßt sich die Gerade h im Heschl-Sulcus folgendermaßen als Vektor beschreiben:

$$\underline{h} = \underline{p}_l - \underline{p}_m$$

Der gesuchte kürzeste Abstand des Dipolortes P_q zur Geraden h entspricht dem Lot auf die Gerade. Dieses Lot \underline{d} endet im Punkt L der Gerade.

Als Vektor ausgedrückt gilt für den Lotpunkt:

$$\underline{L} = \underline{p}_m + [(\underline{p}_q - \underline{p}_m) \cdot \underline{e}] \cdot \underline{e} .$$

Der Term \underline{e} ist dabei der Einheitsvektor der Geraden h nach folgender Definition:

$$\underline{e} = \frac{\underline{p}_l - \underline{p}_m}{|\underline{p}_l - \underline{p}_m|} .$$

Der Abstand d kann nun als Vektor errechnet werden:

$$\underline{d} = \underline{L} - \underline{p}_q$$

Schließlich ergibt sich der Betrag der gesuchten Distanz d , also **der Abstand der Dipolquelle vom Boden der Heschl-Furche** so:

$$|\underline{d}| = (x_d^2 + y_d^2 + z_d^2)^{1/2} .$$

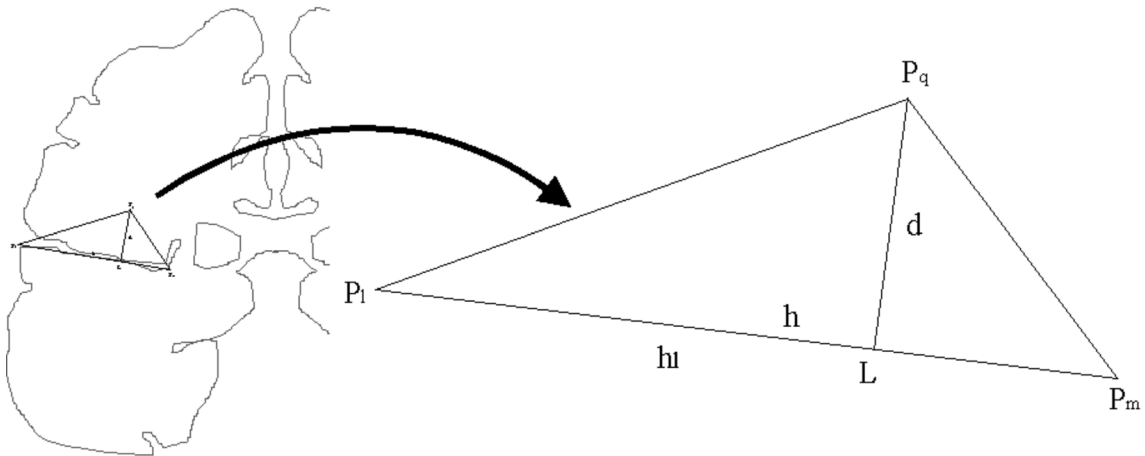


Abb. 3.6

Die oben beschriebene **Tiefe der Dipolquelle** entspricht in diesem Bezugssystem der Entfernung des Lotpunktes L vom lateralen Heschl-Sulcus-Ende P_l. Das ist der Betrag des Vektors \underline{h}_l :

$$\begin{aligned} \underline{h}_l &= \underline{L} - \underline{P}_l \\ |\underline{h}_l| &= (x_{hl}^2 + y_{hl}^2 + z_{hl}^2)^{1/2} . \end{aligned}$$

4 Ergebnisse

4.1 Kontrollgruppe

4.1.1 Das Auftreten der verschiedenen Wellen der CAEFs in der Kontrollgruppe

Folgende Latenzbereiche wurden bei der Angabe des Vorhandenseins einer Welle unterschieden: **M50** , **M100**, **M160** und **M250**. Die Grundlage für die Einteilung ist die eigene Beobachtung, daß die Wellen-Peaks in der Kontrollgruppe am häufigsten nahe dieser Latenzen zu finden sind.

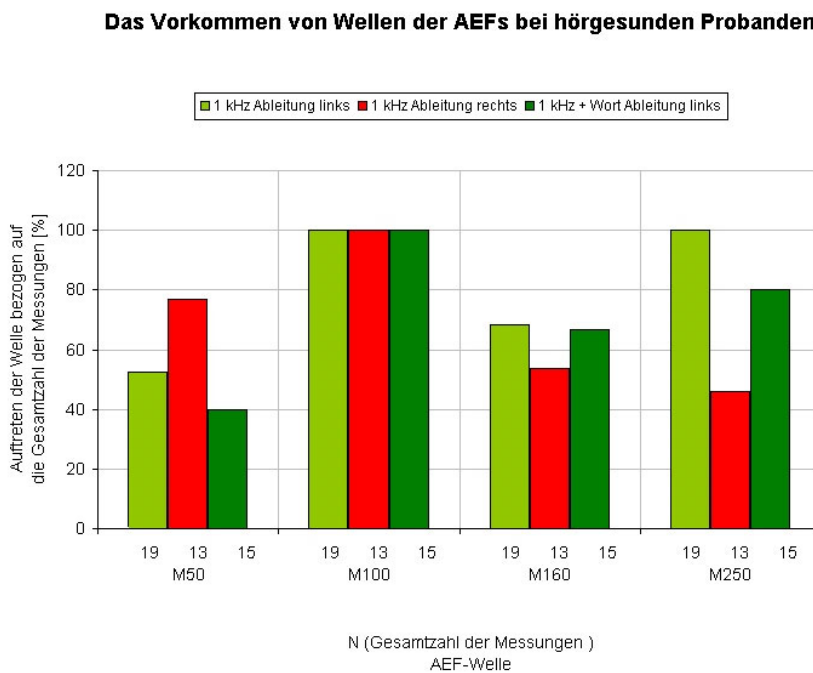


Abb. 4.1 zeigt, wie oft die CAEF-Wellen in den Ableitungen identifizierbar waren. Die Farbe der Balken läßt eine Unterscheidung nach der Seite der Ableitung zu (rot versus grün). Bei den linksseitigen Ableitungen wurde außerdem nach dem Stimulationsparadigma unterschieden (hellgrün = Ton-Stimulation, dunkelgrün = kombinierte Ton-Wort-Stimulation) Die Farbbezüge sind in allen Diagrammen zu den Zeitbereichsanalysen gleich.

Die M100 ist stabil in allen Messungen zu finden (s.Abb.4.1). Die M50 ist in etwas über 50% der Messungen abgrenzbar. Sie war bei rechtsseitiger Ableitung um mehr als 25% häufiger zu finden, als bei linksseitiger Ableitung.

Dagegen sind bei Links-Ableitung die Wellen M160 (ca.10%) und M250 (ca.40%) häufiger abgrenzbar gewesen. Insgesamt waren diese späten Wellen in ca. 65% der Messungen abgrenzbar.

4.1.2 Wellenform der M100

Bei der Analyse der Form der M100-Welle als Zeitverlauf der gemittelten globalen Feldstärke über alle 31 Meßkanäle (MGFP) fiel auf, daß charakteristische Abweichungen von einer Sinusform auftreten. Es wurde eine Gruppeneinteilung vorgenommen, die aus **Abbildung 4.2** ersichtlich ist. Kriterien waren Steilheit der Anstiegsphase im Vergleich zur Abfallsphase und Mehrgipfligkeit bzw. doppelbäuchige Form.

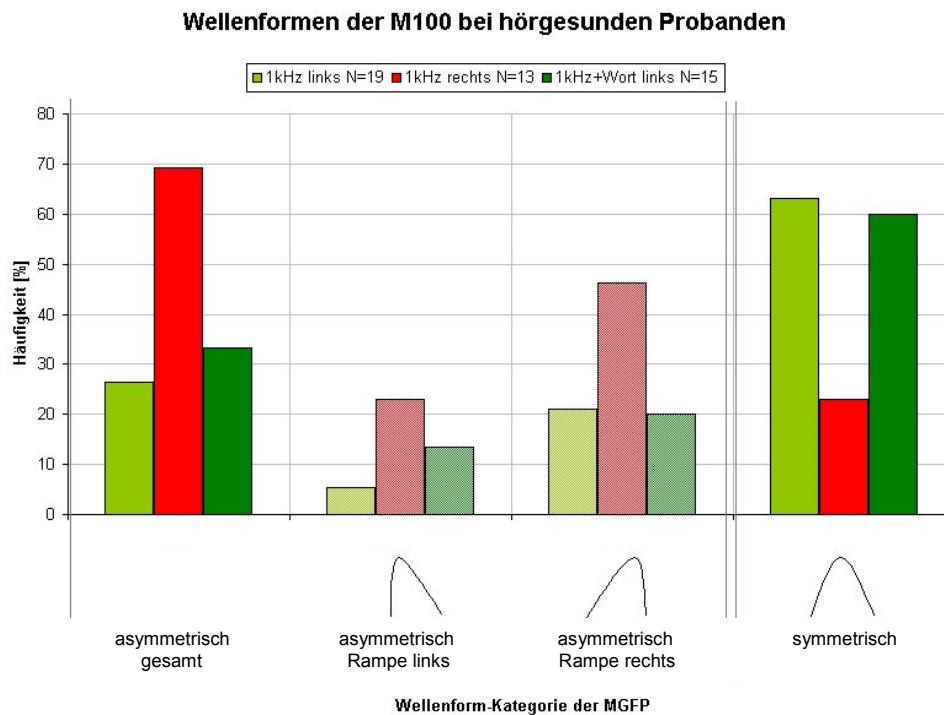


Abb.4.2: Unterschiede der M100-Wellenform bei Probanden. Eine Säulengruppe steht für eine Formkategorie, die Farbe der einzelnen Säulen kennzeichnet die Hemispäre, über der abgeleitet wurde. Häufigkeitsangaben in Prozent der Gesamtzahl der Ableitungen.

In **Abbildung 4.2** wird deutlich, daß vorrangig bei rechts-seitiger Ableitung Abweichungen von der Sinusform auftreten, also von etwa symmetrischer Anstiegs- und Abfallsphase: **Ca. 70% der Rechts-Ableitungen sind deutlich asymmetrisch gegenüber knapp 30% der Links-Ableitungen.** Etwas häufiger geht diese Asymmetrie zugunsten einer steileren Abfallsphase (45% gegenüber 25% mit steilerer Anstiegsphase). Links-Ableitungen haben sehr selten eine steilere Anstiegs- als Abfallsphase.

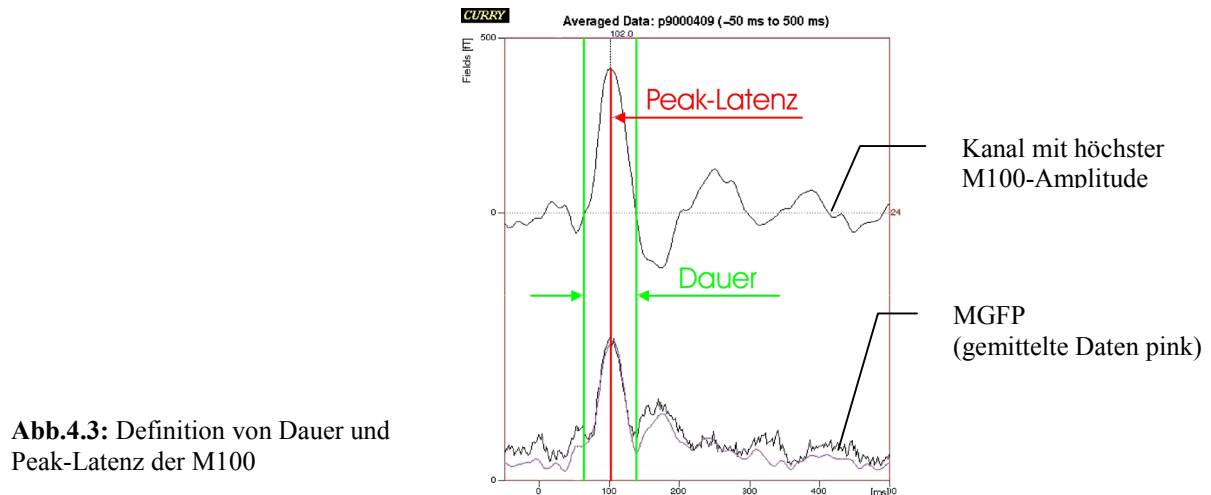
In ca. 5 bis 10% der Fälle ist die Wellenform mehrgipflig ohne eine eindeutige Asymmetrie (nicht in der Abbildung eingezeichnet). Die Unterschiede nach der Lateralität sind hierbei gering.

4.1.3 Peak-Latenz und Dauer der M100

Die Peak-Latenz der M100-Welle wird in ähnlichen Studien unterschiedlich definiert:

- a) nach der Peak-Latenz der MGFP
- b) nach der Peak-Latenz im Kanal mit der stärksten Amplitude.

Wenn die Amplitudenmaxima der M100 in verschiedenen Meßkanälen nicht phasengleich, sondern inkohärent auftreten, können die Peak-Latenz-Werte je nach der verwendeten Definition leicht variieren.



Während die MGFP bei inkohärenten Latenzen oder auch bei Positionsunterschieden des Cryostaten leicht veränderlich ist, bleibt die Peak-Latenz nach dem stärksten Kanal in der Regel stabil. Deshalb wurde in dieser Studie nach Variante b) gemessen (**Abb.4.3**).

Bei der Mittelung der Meßergebnisse über die Kontrollgruppe kommen auch zwei verschiedene Vorgehensweisen in Frage:

- a) Mittelung aller Einzelmessungen gleichwertig, unabhängig von der (unterschiedlichen) Zahl der Messungen je Proband,
- b) Mittelung der Mittelwerte (subaverages) je Proband.

Da die Anzahl der vorhandenen Messungen jedoch verschieden und klein war wurden, bei der Auswertung der Kontrollgruppe alle Einzelmessungen gleichwertig berücksichtigt.

Das **Abbildung 4.4** verdeutlicht die Mittelwerte der Peak-Latenz der M100 bei Stimulation kontralateral mit 1kHz-Tönen. Sie liegen zwischen 100 und 101ms. Unter Berücksichtigung der Standardabweichungen von 8 bis 11ms sind die **Peak-Latenzen bei Ableitung über der rechten und linken Hemisphäre gleich** ($p \gg 0,05$). Wurde jedoch **mit der Kombination aus 1kHz-Ton und Wort** stimuliert, so **war die Peak-Latenz der Ton-Antwort 108ms** und damit **ca. 8ms länger** als bei Ton-Stimulation. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,05$).

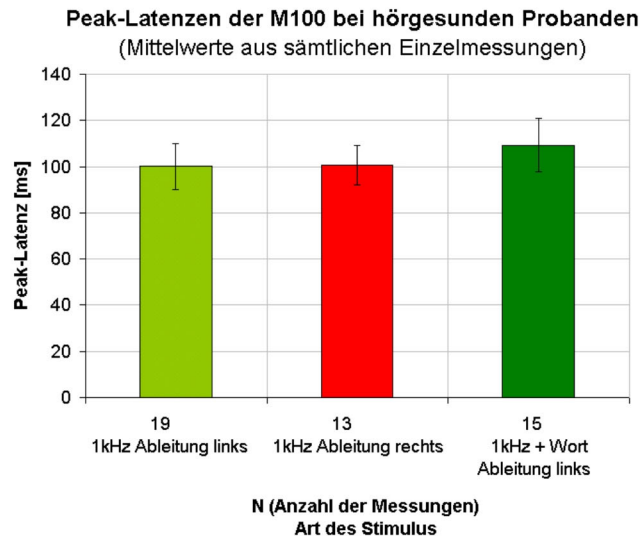


Abb.4.4

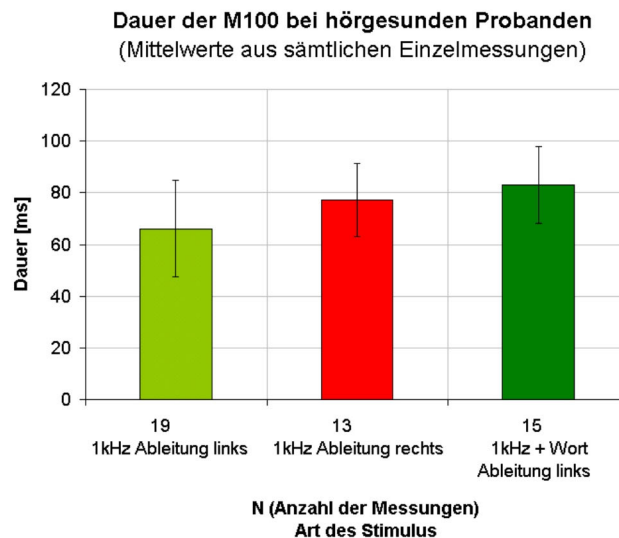


Abb.4.5

Im **Abbildung 4.5** sind die mittleren Dauern der M100-Welle ersichtlich. Die Dauer wurde als diejenige Zeitspanne definiert, die zwischen den Minima der MGFP vor und nach der Welle liegt (vgl.**Abb.4.3**). Man erkennt, daß die **rechts abgeleitete M100-Welle** eine **tendenziell längere Dauer** aufweist, als die linkshemisphärische M100 (Mittelwertsdifferenz ca. 10ms). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die **Dauer der M100 nach kombinierter Stimulation** (Ton und Wort) ist bei linksseitiger Ableitung **länger** als nach reiner Stimulation mit Ton (Differenz: 17 ms). Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,01$).

Die **innere Konsistenz von Peak-Latenz und Dauer** wurde bei einer Stichprobe von 6 Probanden- und 6 Patientenmessungen geprüft. Dazu wurden in einer Split-half-Analyse die Trials mit gerader versus ungerader Nummer für den Vergleich verwendet. Die mittleren Differenzwerte und ihre Streuung sind in **Tabelle 4.1** angegeben.

Tab.4.1: innere Konsistenz der Peak-Latenz und Dauer der M100-Welle

[mm]	Probanden (n=6)		Patienten (n=6)	
	Peak-Latenz	Dauer	Peak-Latenz	Dauer
Differenz-Mittelwert	1.3	1.8	1.7	0.8
SD	2.7	6.1	7.3	8.7

4.1.4 Amplitudenrelation der CAEF-Wellen zur M100

Um eine Aussage darüber zu treffen, in welchem Verhältnis die Amplituden der einzelnen beobachteten Wellen bei dem hier angewendeten Paradigma zueinander stehen, wurden die Amplituden der Welle M100 gleich 100% gesetzt und die Amplituden der anderen Wellen damit verglichen. Das Ergebnis zeigt die **Abb. 4.6**.

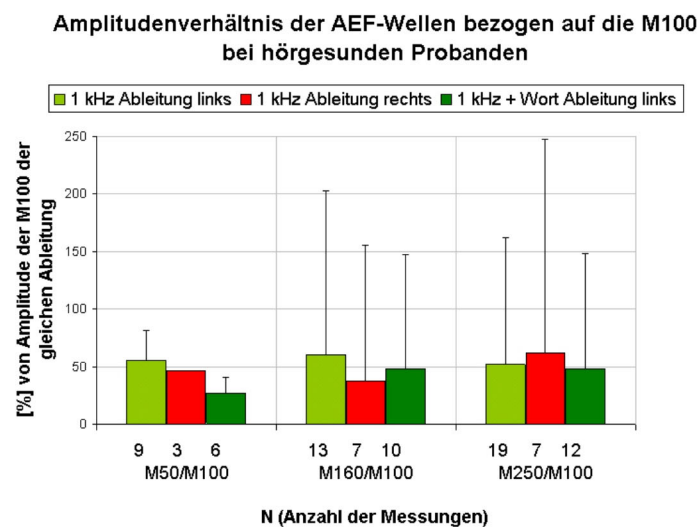


Abb.4.6

Es wird deutlich, daß sowohl die Welle M50, als auch die M160 und M250 im Mittel eine kleinere Amplitude aufweisen, als die M100 (ca. 50%). Die Streubereiche variieren jedoch erheblich: Die M50 ist selten stärker als 80% der M100, die späteren Wellen streuen etwa bis zum doppelten Wert der M100-Amplitude.

4.1.5 Dipollokalisierung der M100 bei den Probanden

Zur Veranschaulichung ist die Lokalisation der M100-Dipole zweier repräsentativer Probanden in Zuordnung zum Temporallappen in der 3D-Rekonstruktion aus dem MRT gezeigt: **Abb. 4.7, 4.8.** Aus dem linken Teil der Abbildung geht die Position des Temporallappens bezogen auf die äußere Cortexoberfläche hervor. Die eingetragenen farbigen Punkte markieren die Dipollokalisierungen bei Stimulation mit 1, 2, 4 und 5kHz (rot, gelb, hellgelb und weiß). In der Vergrößerung rechts sind dieselben Lokalisationen als Dipolpfeile dargestellt. Man erkennt ihre Position mit knappen Abständen zueinander, innerhalb bzw. wenig oberhalb der ersten Heschl'schen Querwindung.

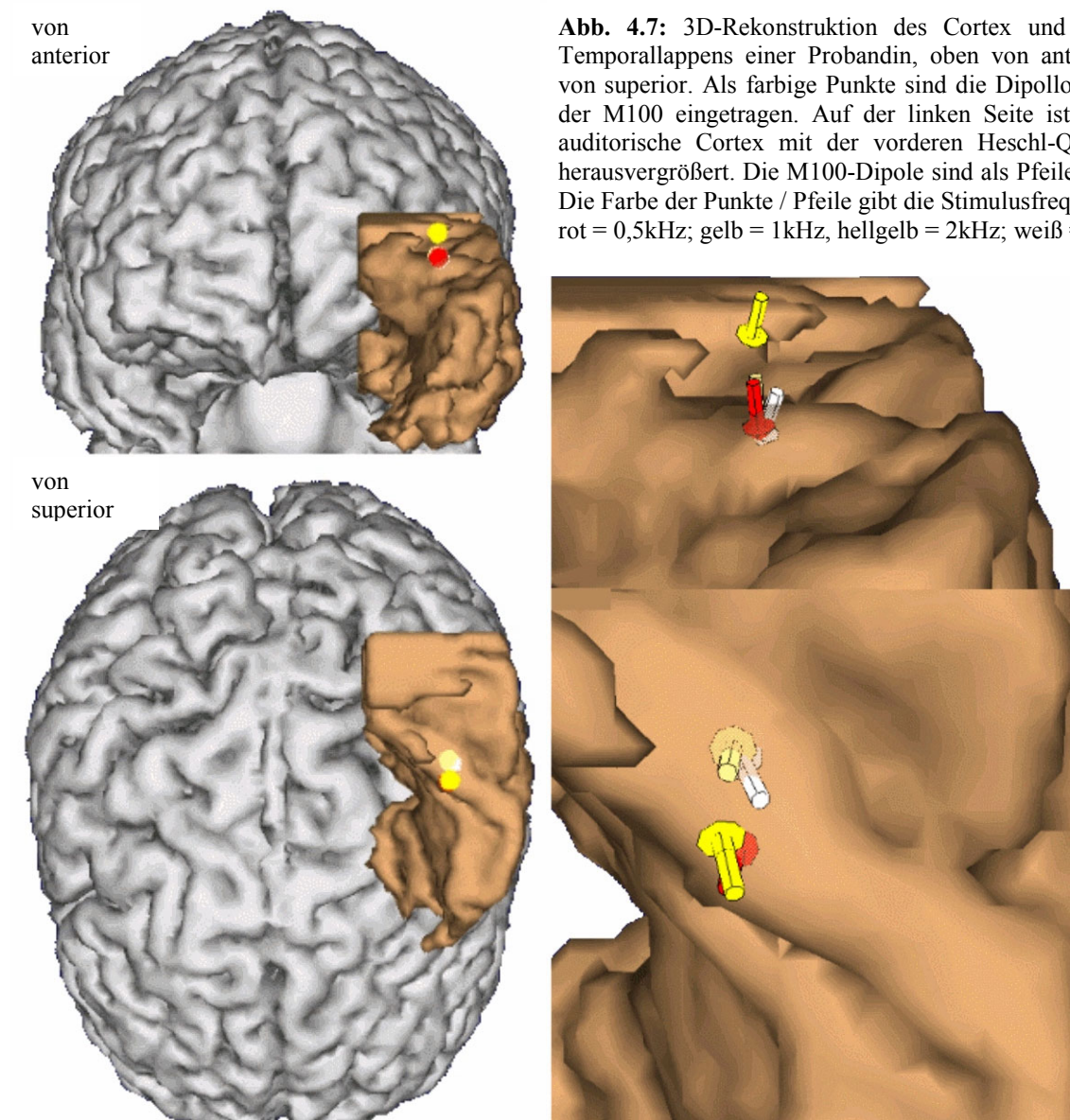


Abb. 4.7: 3D-Rekonstruktion des Cortex und des linken Temporallappens einer Probandin, oben von anterior, unten von superior. Als farbige Punkte sind die Dipollokalisierungen der M100 eingetragen. Auf der linken Seite ist der primär auditorische Cortex mit der vorderen Heschl-Querwindung herausvergrößert. Die M100-Dipole sind als Pfeile dargestellt. Die Farbe der Punkte / Pfeile gibt die Stimulusfrequenz an: rot = 0,5kHz; gelb = 1kHz; hellgelb = 2kHz; weiß = 5kHz.

Die **Abbildung 4.8** zeigt die Dipollokalisierungen bei einem anderen Probanden nach beidseitiger Ableitung mit der Möglichkeit des Seitenvergleichs. Die Farben entsprechen folgenden Stimulusfrequenzen: grün 0,5kHz, rot 1kHz und weiß 4kHz. Die Lokalisationen liegen hier (auch typisch) weiter posterior im bzw. knapp über dem Planum temporale. In die Ansicht von superior ist die Basis des **für diese Studie entwickelten Bezugssystems** eingetragen: eine Bezugsgerade im Heschl-Sulcus (türkis) und das senkrechte Abstandsmaß einer Lokalisation (grün). Einzelheiten zum Bezugssystem sind in **Kap 3.8.1.3** eingehend erläutert. Die bei diesem Probanden auffälligen Seitenunterschiede (rechtsseitige Lokalisationen ca. 10mm weiter anterior und superior, leichte gleichsinnige morphologische Asymmetrie der Temporallappen) sind häufige Befunde.

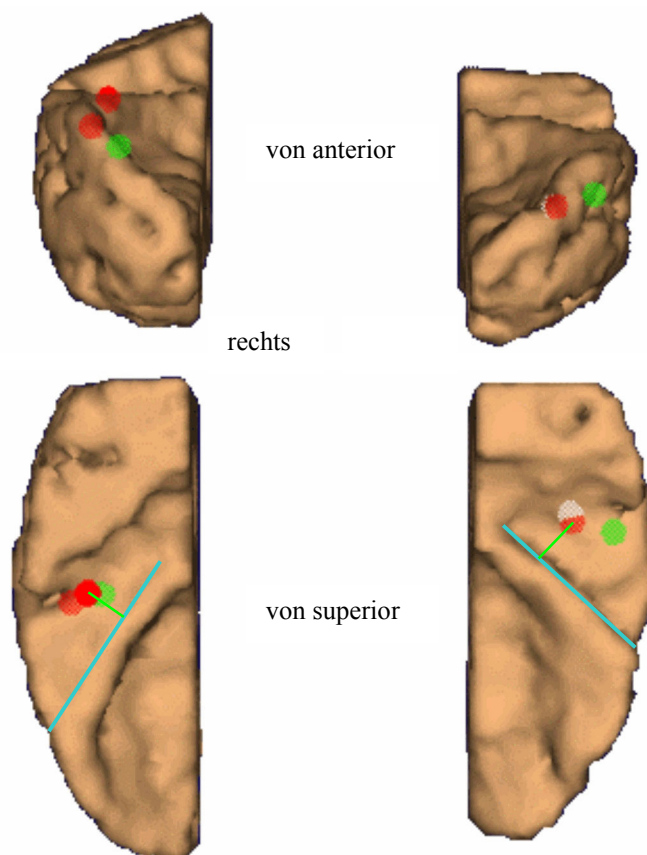


Abb.4.8

In der **Abbildung 4.9** sind die Abstände der Dipollokalisierungen bezogen auf den Heschl-Sulcus wiedergegeben. Sie sind an der y-Achse ablesbar [mm]. Auf der x-Achse wurde eine Unterscheidung nach der Stimulusfrequenz vorgenommen: Jede Balkengruppe ist einer Frequenz zugeordnet. Zusätzlich sind ganz links die Werte aller Lokalisationen bei allen Frequenzen gemittelt, ganz rechts sind die Werte für die kombinierte Ton-Wort-Stimulation gesondert aufgeführt. Innerhalb der Balkengruppen wurde entsprechend der Legende farblich nach der Hemisphäre der Ableitung unterschieden. Im braunen Balken sind jeweils die Ableitungen beider Seiten gemittelt. Die Anzahl der gemittelten Lokalisationen findet sich unter dem Balken. Standardabweichungen (bei $N > 5$) wurden als Fehlerbalken angegeben.

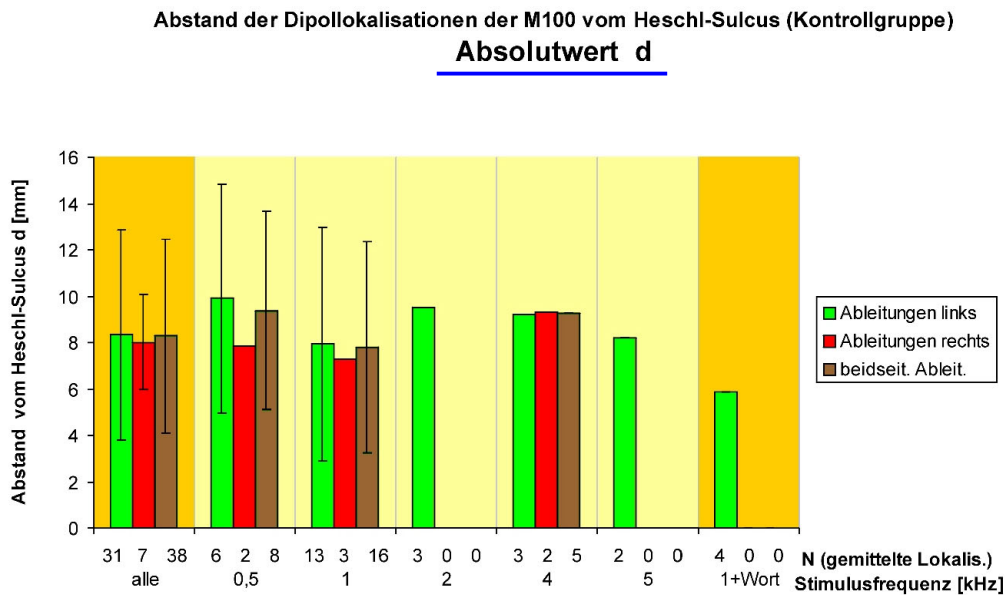


Abb.4.9

Die **Abbildungen 4.11 bis 4.13** zeigen dieselben Dipollokalisierungen aufgespalten nach ihren Richtungskomponenten. Zur Veranschaulichung dieser Distanzen siehe **Abb.4.10 und Abb.3.5 / 3.6!**

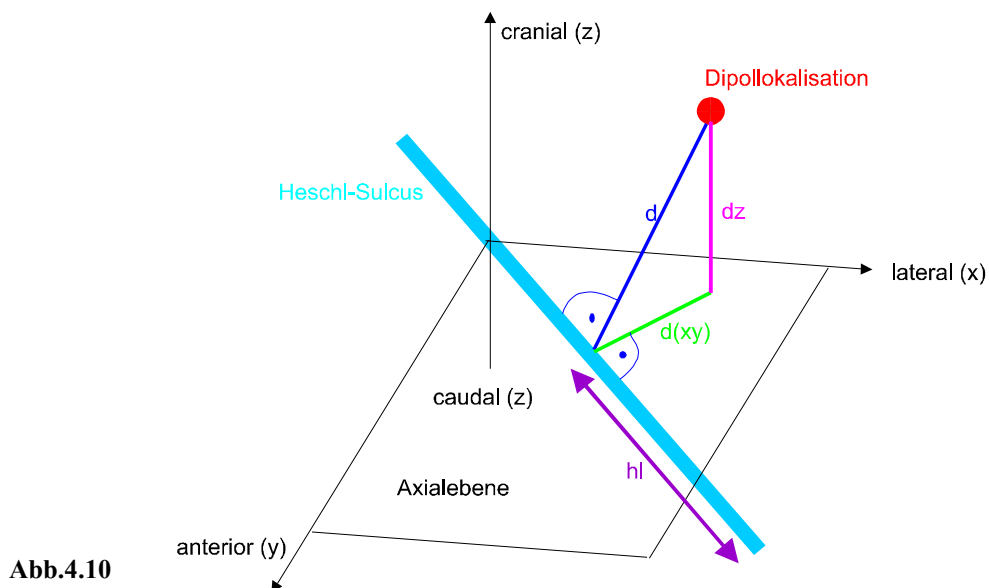


Abb.4.10

Aus den Abbildungen wird ersichtlich, daß sich die M100-Dipole in einem Streubereich bis maximal 15mm Distanz vom Heschl-Sulcus lokalisieren. Sie projizieren sich wenige Milimeter caudal und posterior des Sulcusbodens. Die Dipole liegen ca. 17-28mm tief vom lateralen Sulcusende entfernt.

Abb.4.11

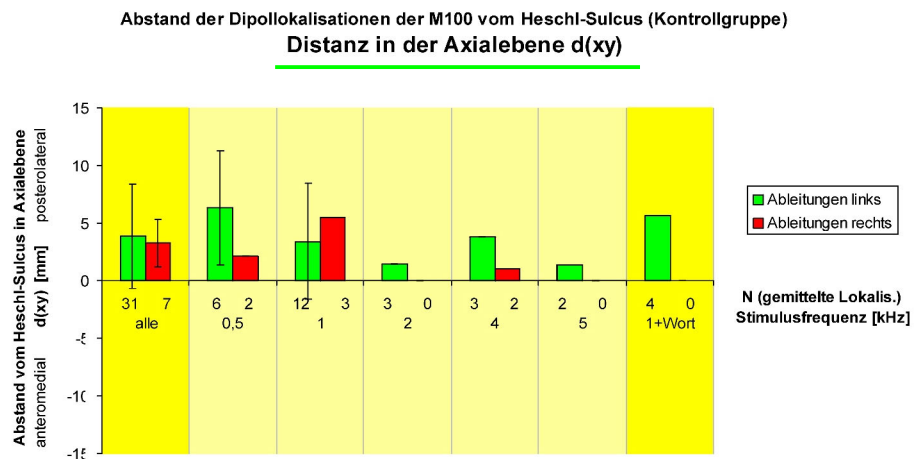


Abb.4.12

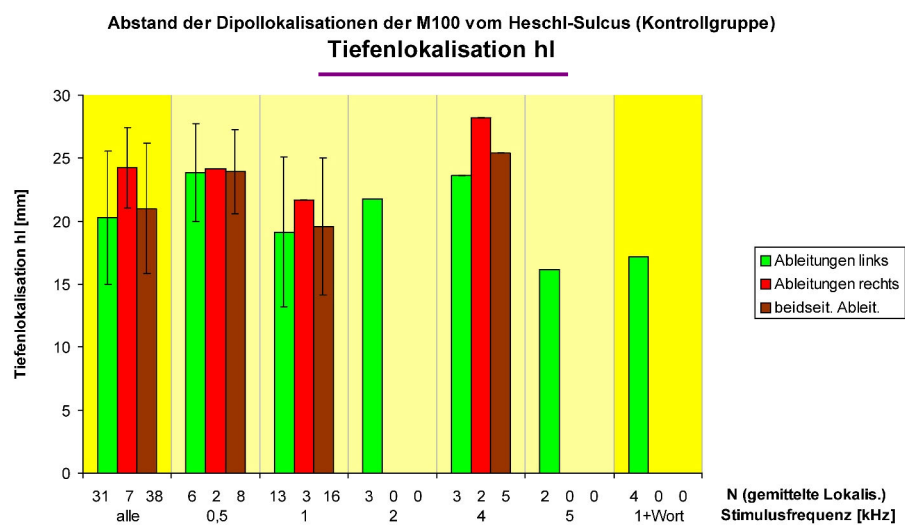
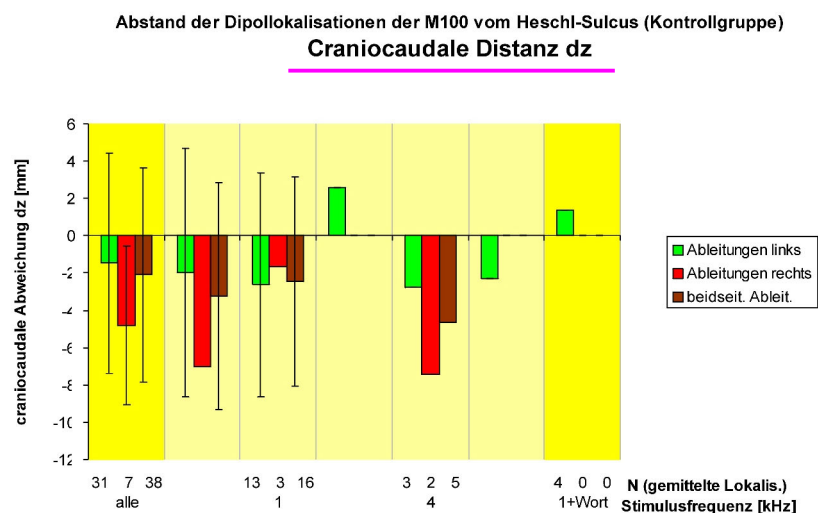


Abb.4.13



Die **innere Konsistenz der Quellenanalyse** wurde an einer Stichprobe von 6 zufällig gewählten Messungen bei verschiedenen Probanden geprüft. Es wurden Dipollokalisierungen aus den Daten der Trials mit gerader Nummer versus mit ungerader Nummer verglichen. Der durchschnittliche

absolute Abstand der Dipole zueinander betrug 6mm (SD=1mm). Es zeigte sich, daß der Abstandswert der Dipole in radialer Richtung eine doppelt so hohe Standardabweichung aufweist wie in tangentialer Richtung (bezogen auf den Volumenleiter). Es ist zu beachten, daß dieser Wert auf Berechnungen mit der halben Trial-Anzahl beruht. Das Signal-Rausch-Verhältnis bei der tatsächlichen Quellenanalyse war entsprechend besser.

4.1.6 Cortex-Morphologie und Lokalisation der M100

Die Anzahl der Heschl'schen Querwindungen ist individuell unterschiedlich. Ebenso variieren die Fläche und Länge des temporalen Planum und die Stärke der Querwindungen. Da die Dipollokalisierungen der M100 in dieser Untersuchung morphologisch auf den Sulcus hinter der ersten Querwindung bezogen wurde, ist es denkbar, daß Lokalisationsunterschiede aus der verschiedenen Anzahl und Stärke der Gyri resultieren. Deshalb wurden diese Größen zueinander in Beziehung gesetzt.

Die Mehrzahl der Probanden hatte beidseits jeweils 2 Querwindungen von 7 bis 9 mm Stärke.

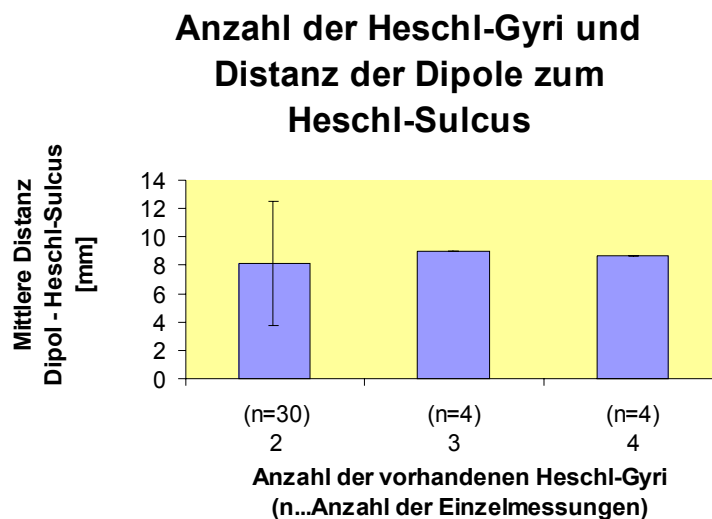


Abb.4.14

Aus **Abb. 4.14** ist ersichtlich, daß der mittlere Abstand der Dipollokalisierungen zum vorderen Sulcus bei Fällen mit 2, 3 und 4 Querwindungen nur um weniger als 1mm variiert. Die Standardabweichung der Lokalisationen beträgt das Vierfache. Eine systematische Tendenz, etwa eine steigende Distanz mit zunehmender Gyri Anzahl, ist nicht erkennbar.

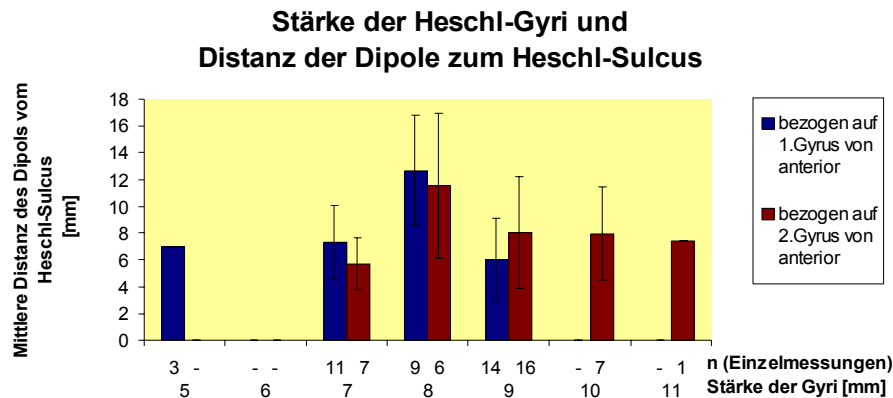


Abb.4.15

Abb. 4.15 setzt die Stärke der ersten bzw. zweiten Querwindung zum Abstand der Dipollokalisierungen vom ersten Sulcus in Beziehung. Eine Korrelation (z.B. zunehmende Distanz bei zunehmender Gyristärke) ist auch hier nicht sichtbar. Die Gruppierung der blauen Balken nach links und der braunen Balken nach rechts macht deutlich, daß die vorderste Heschl-Windung meist etwas weniger stark ist als die hintere.

4.1.7 Charakteristik der Raumabbildung im MRT

Es wurden regelmäßig geringe Differenzen der Abstände zwischen den beiden präaurikulären anatomischen Referenzpunkten beobachtet jenachdem, ob sie mit dem Polhemus Isotrac gemessen wurden oder aus dem MRT bestimmt wurden. Daraus erhob sich die Frage, ob das MRT relevante Abbildungsfehler erzeugt. (**Abb. 4.16**)

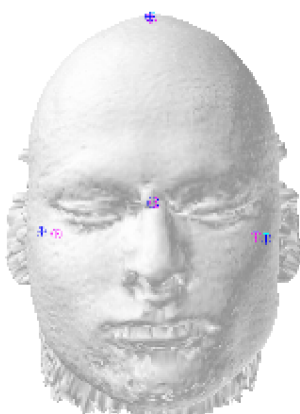


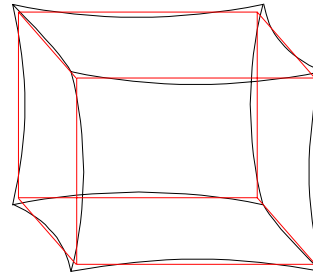
Abb.4.16: Kontrolle der Anpassung von MEG- und MRT-Koordinatensystem anhand anatomischer Landmarken. Die präaurikulären Punkte wiesen häufig Ortsabweichungen auf: die pinkfarbenen Punkte (mit dem 3D-Digitizer Polhemus registriert) liegen oft weiter medial als die blauen anhand des MRTs identifizierten Punkte.

Besonders in den Randbereichen des Scan-Volumens bei der Kernspintomographie kommt es zu geringfügigen Abbildungsfehlern. Um zu quantifizieren, ob diese Fehler bei der morphologischen Zuordnung von MEG-Lokalisationsdaten relevant ist, wurden bei 4 Probanden Probemessungen durchgeführt:

An der MRT-Kopfaufлагeschale wurde beidseits ein metrisches Raster von Vitamin-D-Kapseln angebracht, deren Abbild sowohl im MRT als auch in der Realität genau ausgemessen wurden. Die verwendeten MRT-Scans wurden mit Testpersonen aufgenommen, um auch mögliche Verzerrungen durch Zahnersatzmaterial oder das Gewebe direkt zu erfassen.

Die Meßergebnisse sind in **Abb. 4.17** übertrieben schematisiert. Die das Meßvolumen seitlich begrenzenden Flächen werden nach innen gewölbt abgebildet. Ein Kubus wird wie in der Abbildung verzerrt.

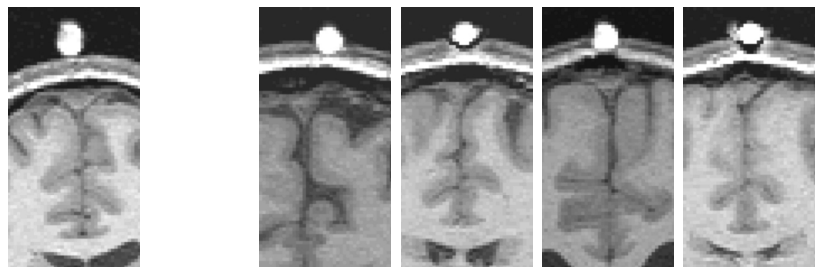
Abb.4.17: Geringe Verzerrungen der Raumabbildung mit dem MRT. Rot: reale Form, schwarz: Abbildung im MRT.



Die Abweichungen vom ebenen Niveau betragen bis ca. 4mm bei Kantenlängen von 190mm. Die Mittelpunkte der 200mm voneinander entfernten markierten Flächen liegen im MRT bis zu 8mm enger beieinander als in der Realität. Das entspricht einem maximalen Abbildungsfehler von 4%. Die Ortscharakteristik der Distanzabweichungen ist in der lateralen Ausdehnung mit dieser Anordnung nicht erfassbar. Eine hyperbolische Abnahme des Fehlers nach medial liegt aber nahe, sodaß die PAP im MRT um < 8mm enger beieinander liegen müßten, als in der Realität. Der tatsächlich beobachtete systematische Fehler ist in seiner Richtung jedoch entgegengesetzt und kann demnach nicht durch diesen MRT-Abbildungsfehler erklärt werden.

Abb. 4.18 verdeutlicht eine andere für die o.g. Abweichung in Frage kommende Fehlerquelle: Die zur Markierung der anatomischen Landmarken verwendeten Vitaminkapseln erscheinen in vielen MRTs als bis zu 5mm in die Haut „ingesunken“.

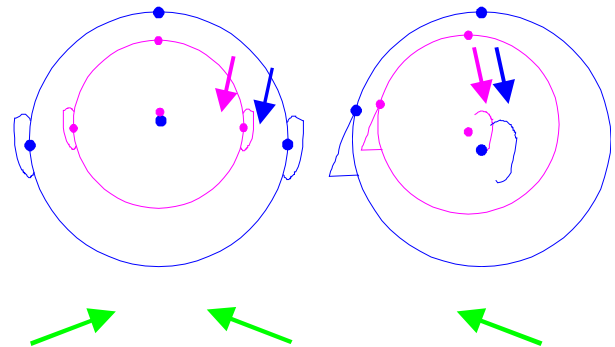
Abb.4.18: MRT-Ausschnitte mit der durch Vitaminkapseln markierten Landmarke Cz. Links eine erwartungsgemäße Abbildung. In den 4 Beispielen rechts scheinen die Vitaminkapseln einige Millimeter unter das Hautniveau eingesunken.



Die vergleichende Ausmessung der realen und der MRT-Distanzen von Hautniveau und Abstand der Vitaminkapseln ergab, daß die Kapseln im MRT mit dem korrekten Abstand, das Hautniveau hingegen in vielen Fällen „aufgebläht“ abgebildet werden. Da für das Übereinanderlegen der Bezugsräume von MRT und MEG aber die Landmarken im Hautniveau verwendet werden, kann

es zu einem regelmäßigen Fehler im Sinne der **Abb.4.19** und **4.16** kommen. Die Konsequenz ist eine artefizielle Verschiebung der Dipolkoordinaten um bis zu 5mm nach anterior medial superior.

Abb.4.19: Möglicher Fehler bei der Zuordnung der Lokalisationsdaten zum MRT. Blaue Konturen: die „aufgeblähte“ MRT-Abbildung (übertrieben). Pinkfarbene Konturen: Verhältnisse bei der Digitalisierung mit dem Polhemus-System. Beim Vereinen der beiden Bezugsräume werden die durch die Punkte gekennzeichneten anatomischen Landmarken so in Übereinstimmung gebracht, daß ihre mittlere Distanz minimal ist. Grüne Pfeile: Richtung des Fehlers für die symbolisierten Dipole im Temporalbereich.



Die mittleren Distanz einander entsprechender anatomischen Landmarken nach dem Vereinen der Bezugsräume wurden für jede Messung registriert. Der Mittelwert betrug 6mm. Obgleich dieser Werte i.d.R. 5mm nicht überschreiten sollte, wurden Messungen mit größeren Werten dann trotzdem akzeptiert, wenn sich der Fehler durch die anatomische Position der Landmarken weitgehend symmetrisch kompensierte.

4.2 Patienten

Anhand einiger Patienten werden die Ergebnisse exemplarisch detailliert aufgeführt und erläutert. Auf die gesamte Patientengruppe bezogen erlaubt der Rahmen der Arbeit nur die Darstellung der wichtigsten Ergebnisse.

4.2.1 Patient 1

Klinische Angaben: Bei diesem Patienten ist eine **cochleovestibuläre Läsion rechts** diagnostiziert worden. Er erlitt einen **akuten Hörverlust**. Etwa 4 Wochen danach bestand klinisch eine Restitution, es persistierte jedoch eine **Hochtonschwerhörigkeit rechts** (40dB bei 6kHz). Anamnestisch ist eine frühkindliche Meningitis bekannt.

MRT: Im MRT winkelt sich der rechte Gyrus angularis ca. 2cm anterior im Vergleich zur Gegenseite vom Planum temporale nach cranial ab. Dadurch hat das Planum temporale eine etwas kleinere, schmale Ausdehnung. Der Heschl-Sulcus tritt rechts ca.10-15mm weiter anterior aus der lateralen Hirnoberfläche aus als auf der linken Seite (s. Markierung in **Abb.4.22!**).

MEG: CAEFs wurden in insgesamt 14 Einzelableitungen in 3 Sitzungen registriert:

- innerhalb der 1. Woche nach dem Hörsturz
- 2 Wochen nach dem Hörsturz
- 4 Wochen nach dem Hörsturz (klinisch Restitution)

Die Werte der Peak-Latenzen und Dauern der M100 sind in der **Tabelle 4.2** detailliert angegeben.

Tabelle 4.2

	1.Sitzung			2.Sitzung			3.Sitzung		
Seite der Ableitung	links			rechts			links		
Stimulus-frequenz [kHz]	Nr. der Abl.	Peak-Latenz [ms]	Dauer [ms]	Nr. der Abl.	Peak-Latenz [ms]	Dauer [ms]	Nr. der Abl.	Peak-Latenz [ms]	Dauer [ms]
0,5				2.	113	77	1.	(92) ¹⁾ 121 ¹⁾	110 ¹⁾
1	1.	121	98	4.	105	68	2.	135	91
2	3.	153	101	1.	105	73	3.	x	x
							5.	x	x
5	2.	122 ¹⁾ (158) ¹⁾	(103) ¹⁾	3.	128	95	4.	x	x
1+ Wort	4.	134	100						
	5.	126	108						

x ... Latenz/Dauer nicht bestimmbar

¹⁾... doppelgipflige M100

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich:

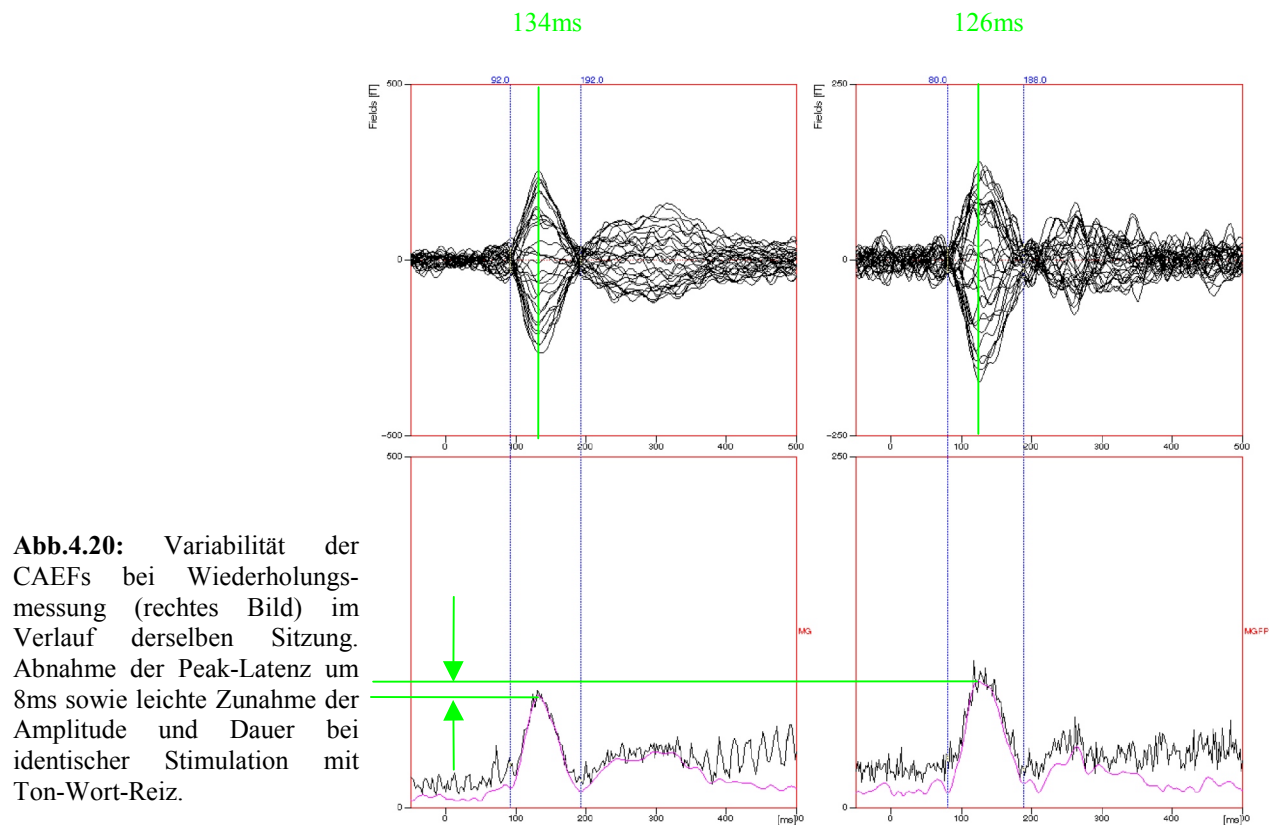
Die Welle M100 ist in allen Ableitungen deutlich identifizierbar. Die M50 ist nur in ca.50% der Messungen abgrenzbar und hat sehr kleine Amplituden. Bei 1kHz findet sich die M50 nur nach kombiniertem Ton-Wort-Stimulus.

Die **Peak-Latenzen der M100** sind stark seitendifferent: Während sie rechts immer im Normbereich liegen, sind sie **bei allen linksseitigen Ableitungen um bis zu 48ms verzögert**.

Vergleichbare Wiederholungsuntersuchungen mit identischem Paradigma liegen vor:

1.) für den Ton-Wort-Stimulus in der 1. Woche nach Hörsturz (s. **Abb. 4.20**):

Die Latenz differiert um 8ms abnehmend während einer Sitzung. Die sehr lange Dauer der M100 nimmt geringfügig (um 8ms) zu. Die Amplitude der MGFP nimmt ebenfalls leicht zu.



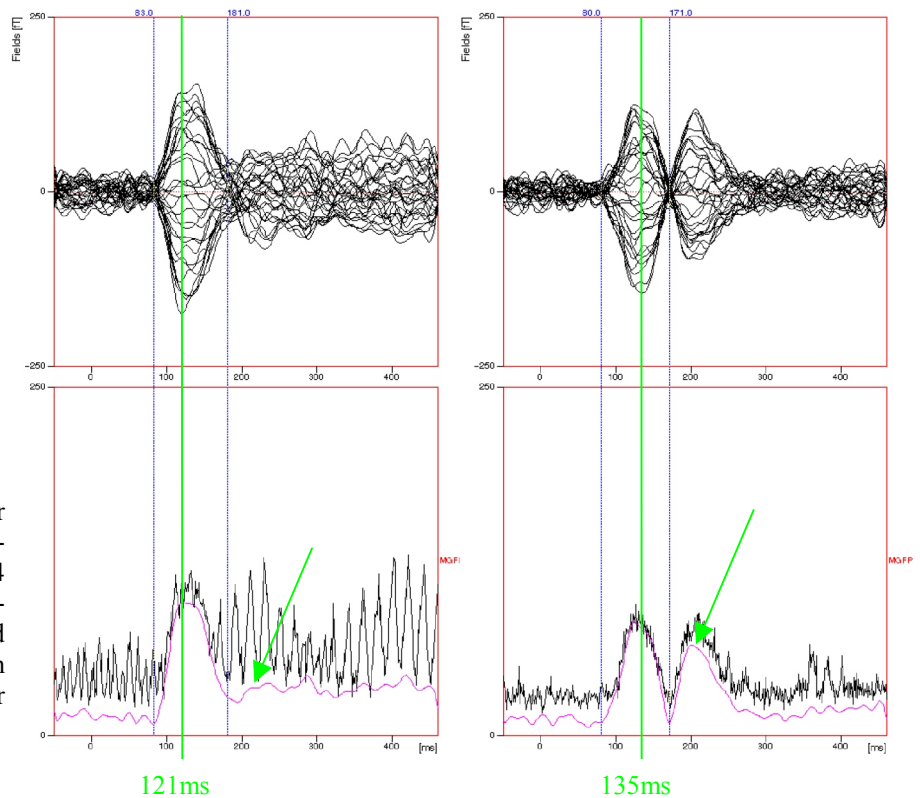
2.) für den 1kHz-Stimulus 1 Woche nach Hörsturz und nach Restitution (**Abb.4.21**):

Anstieg der Peak-Latenz um 14ms. Auffällig ist, daß bei der Messung nach Restitution eine M200 auftritt, die bei der Messung kurz nach Hörsturz nicht vorhanden ist.

Betrachtet man die Latenzwerte aller Untersuchungen insgesamt, so fällt auf, daß **bei den audiographisch unbeeinträchtigten Frequenzen** (1 und 2kHz) die Latenzwerte in den linksseitigen Ableitungen **besonders stark verzögert** sind, während sie in den rechten Ableitungen annähernd im Normbereich liegen.

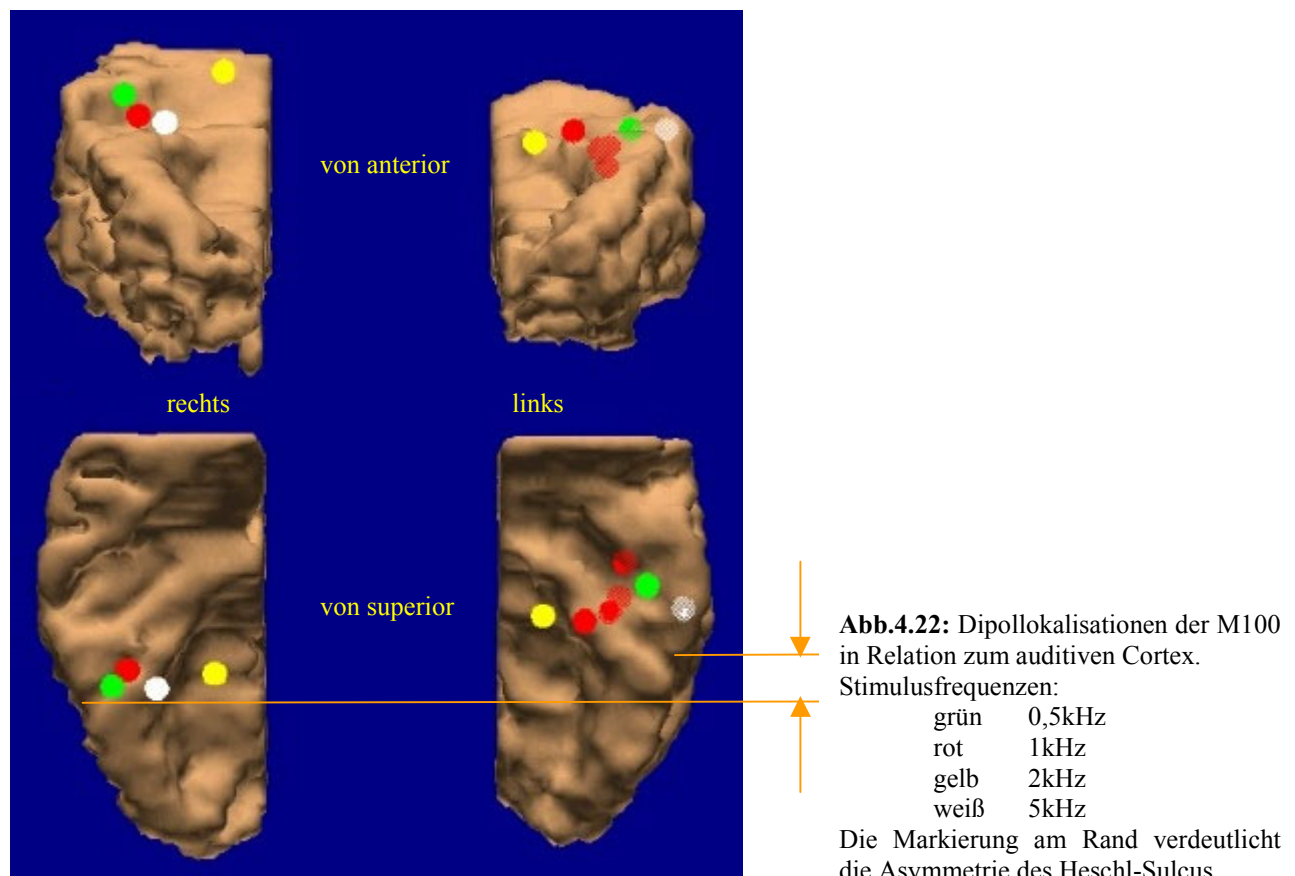
Eine Welle zwischen 150 und 250ms ist bei allen Messungen 2 und 4 Wochen nach Hörsturz vorhanden. Kurz nach Hörsturz ist sie dagegen nur schwach bei 5kHz abgrenzbar. Zwei getrennte Wellen mit Latenzen sowohl um 160 als auch um 250ms traten dagegen in keiner Ableitung hervor.

Abb.4.21: Variabilität der CAEFs bei Wiederholungsmessung (rechtes Bild) nach 4 Wochen. Zunahme der Peak-Latenz um 14ms und Ausprägung einer Welle um 200ms Latenz bei identischer Stimulation mit 1kHz-Ton.



Zur Analyse der Dipollokalisierungen:

Von 14 durchgeführten Messungen waren 11 für Dipollokalisierungen geeignet. Die Ableitungen **bei höheren Stimulusfrequenzen** (3.Sitzung) hatten **zu geringe Signal-Rausch-Verhältnisse**. Die Lokalisierungen sind aus **Abb.4.22** in ihrer Relation zum auditorischen Cortex ersichtlich.



Die Dipol-Abstände zum Heschl-Sulcus und ihre richtungsbezogenen Anteile sind in den Abb.4.23; 4.24 und 4.25 dargestellt. Vergleiche hierzu Abb. 4.10 bis 4.13! Die Balken mit kräftigen Farben zeigen die Werte des Patienten, die blassen (schraffierten) Balken zeigen die Werte der Kontrollgruppe zum Vergleich. Auf die Darstellung der Mittelung über die rechts- und linksseitigen Ableitungen wurde bei den Patienten verzichtet.

Es zeigt sich, daß mit Ausnahme der rechtseitigen Ableitung nach 2kHz-Stimulation, die **absoluten Distanzen im Normbereich** liegen. Die **2kHz-Ableitung rechts hat eine größere Dipoldistanz**.

Deutlicher treten die Unterschiede hervor, wenn man die anteilige Abweichung **in der Axialebene** isoliert betrachtet (s.Abb.4.25): **bei 2 und 5kHz größere Distanzen** als in der Kontrollgruppe. Außerdem liegen diese Dipole vor dem Heschl-Sulcus, bei den Probanden jedoch immer posterior. Auch in der craniocaudalen Ausdehnung fallen Unterschiede zur Kontrollgruppe auf (s.Abb.4.24): **alle Dipole liegen bei dem Patienten weiter cranial**. Der **interhemisphärische Unterschied ist umgekehrt**: rechtsseitige Dipole weiter cranial als linksseitige.

Abb.4.23

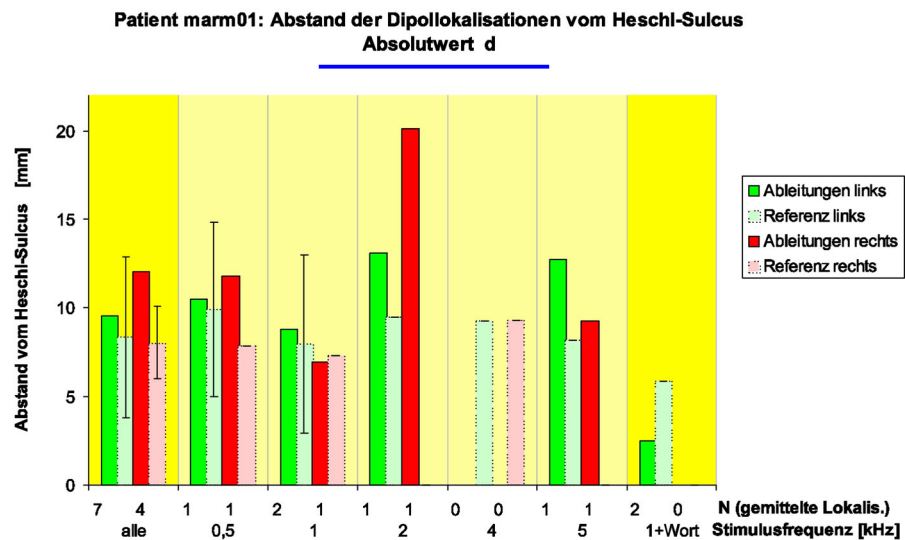


Abb.4.24

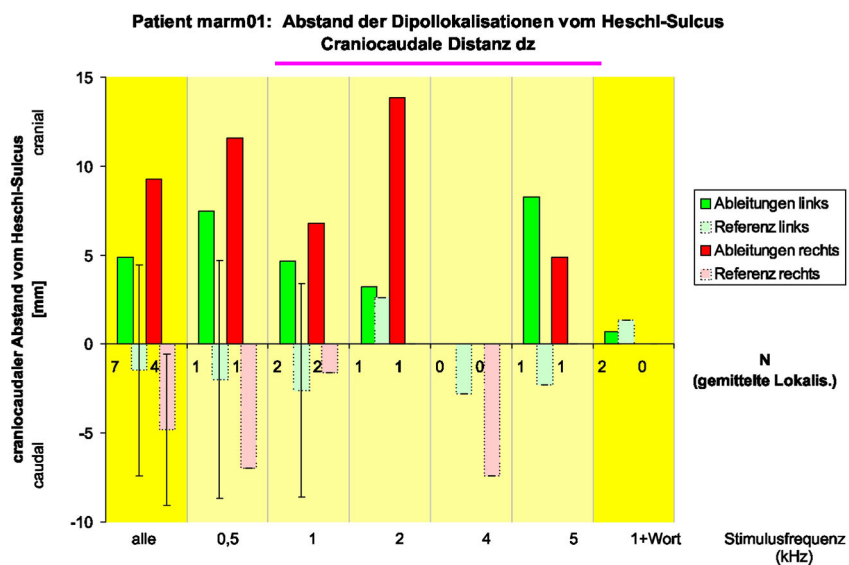
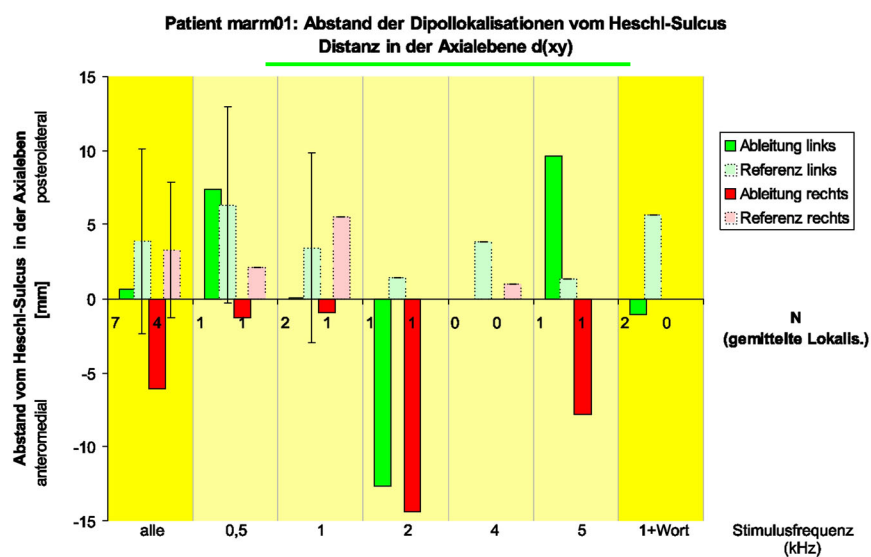


Abb.4.25



4.2.2 Patient 2

Klinische Angaben: Der Patient leidet an einer **symmetrischen basocochleären Schwerhörigkeit** (60dB bei 3kHz).

MRT: Die Temporallappen weisen eine geringe Asymmetrie auf: Der rechte anteriore Pol des Temporallappens reicht ca.5mm weiter nach rostral, jedoch tritt der Heschl-Sulcus seitlich etwa 8mm weiter posterior aus der Fissura lateralis aus als links. (In der Mehrzahl der Fälle ist das letztere Seitenverhältnis umgekehrt, vgl. **Abb. 4.29.**)

MEG: Von beiden Seiten wurden insgesamt 9 CAEF-Ableitungen in einer Sitzung registriert. Für die Peak-Latenzen und Dauern der M100 s. **Tabelle 4.3!**

Tabelle 4.3

Seite der Ableitung	rechts			links		
Stimulus- frequenz [kHz]	Nr. der Abl.	Peak- Latenz [ms]	Dauer [ms]	Nr. der Abl.	Peak- Latenz [ms]	Dauer [ms]
0,5						
1	1.	91	37	5.	94	56
2	2.	98	71	6.	92	76
4						
5	3.	(88) ³⁾ (111) ³⁾	(69) ³⁾	7.	(110) ²⁾ (140) ²⁾	(62) ²⁾
1+ Wort	4.	102	69	8. 9.	116 121 ¹⁾ 138 ¹⁾	74 91 ¹⁾

x ... Latenz/Dauer nicht bestimmbar wegen zu geringem SNR

¹⁾...plateauförmige M100

²⁾...doppelgipflige M100 mit sehr geringem SNR

³⁾...doppelgipflige M100

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich:

Auffällig ist eine stabile, relativ **hochamplitudige Welle M50** in allen Ableitungen. In 2 Ableitungen ist sie deutlich **stärker als die M100**. Eine **M160 und M250** ist stets nachweisbar, meist mit vergleichsweise **hoher Amplitude**. Besonders bei hohen Stimulusfrequenzen sind die Wellen meist verschmolzen. Die stabile Welle M100 hat verglichen mit alleiniger Ton-Stimulation eine deutlich **höhere Amplitude bei kombinierter Ton-Wort-Stimulation**.

Es fallen Effekte auf, die vom Zeitpunkt während der **Fortdauer der Messung** abhängen:

Bei der Wiederholungsmessung links mit kombinierter Ton-Wort-Stimulation kommt es zu einer Abnahme der M100- und M250-Amplitude und zu einer Zunahme der M50- Amplitude. Die Form der M100 ist bei der Wiederholung plateauartig. Die Peak-Latenz nimmt um 5 bis 15ms zu. Die Dauer ist um 17ms verlängert (s. **Abb.4.26**).

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde bei zwei repräsentativen Messungen eine **Split-half-Analyse** durchgeführt mit der Fragestellung, ob Latenz, Amplitude und Dauer der M100 auch im Verlauf einer Einzelmessung relevanten Schwankungen unterliegen:

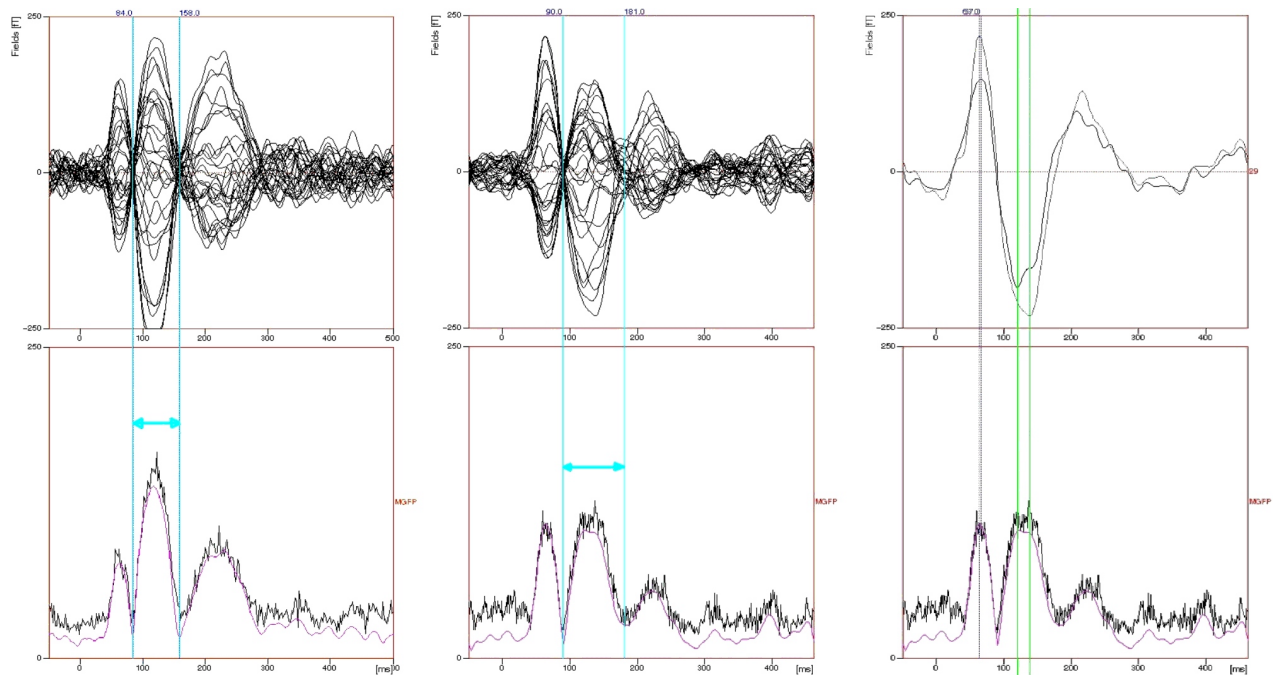


Abb.4.26: CAEFs nach kombinierter Ton-Wort-Stimulation (links) und Wiederholungsmessung mit identischem Paradigma (Mitte). Die unterschiedliche Dauer der M100 ist türkis markiert. Rechts: Unterschiedliche Varianten der Peak-Latenz-Bestimmung bei der Wiederholungsmessung mit plateauförmiger M100 (grüne Linien). Die Differenz beträgt 17ms.

Beim Vergleich der Subaverages der ersten gegen die letzten 64 Trials wird eine Abnahme der Dauer und der Amplitude der M100 in beiden Messungen sichtbar. Die Peak-Latenz der beiden Fraktionen bleibt gleich. Spaltet man die Subaverages noch feiner auf, in Fraktionen zu je 32 Trials (wie in **Abb. 4.27** anhand des MGFP-Verlaufes dargestellt), wird trotz des geringeren Signal-Rausch-Verhältnisses folgendes deutlich: Die **Amplitude variiert innerhalb einer Messung um ca. 1/3**. Die abnehmende Dauer der M100 im Verlauf der Messung geht zu Lasten ihres späteren Beginns: die M100 der ersten Fraktion (gelb) beginnt ca. 20ms früher als die letzte (hellblau). In dem gleichen Maß erhöht sich jedoch die Dauer der M50, so daß **die Dauer des Komplexes M50/M100 stabil bleibt**.

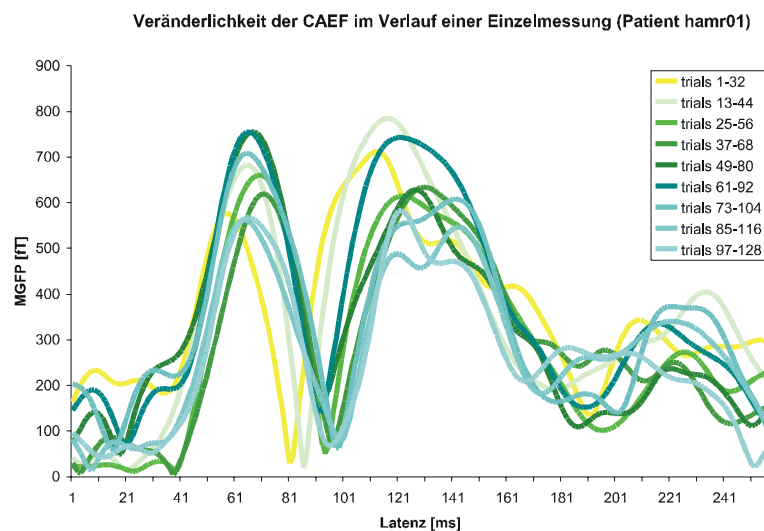


Abb.4.27

In einer Vergleichsmessung bei einer hörgesunden Probandin (s. **Abb.4.28**) ist dieser Effekt geringer ausgeprägt. Die Peak-Latenz ist hier sehr stabil.

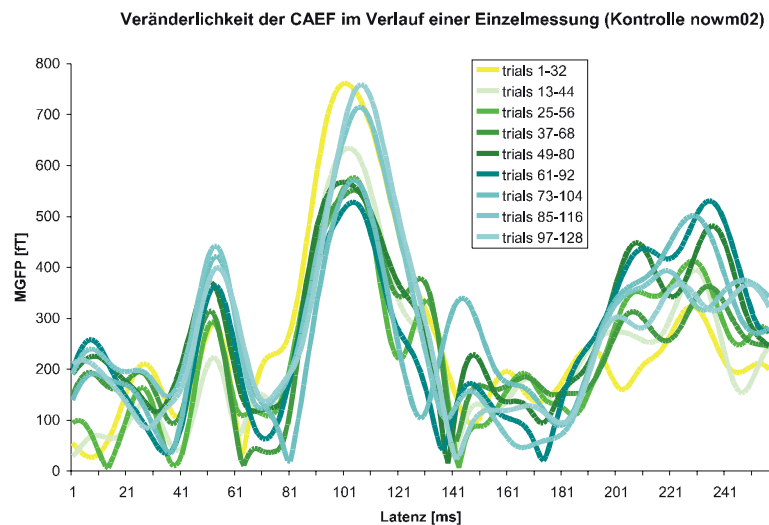


Abb.4.28

Zusammengefaßt finden sich bei dem Patienten überdurchschnittlich hohe Amplituden aller CAEF-Wellen sowie eine abnorme Variabilität von Peak-Latenz, Dauer und Wellenform.

Zur Analyse der Dipollokalisierungen:

Für eine Dipollokalisierung waren 7 der 9 durchgeführten Messungen geeignet. Die beiderseitigen Ableitung mit dem **5kHz**-Stimulus war **wegen des zu geringen Signal-Rausch-Verhältnisses nur eingeschränkt verwertbar**. **Abb.4.29** zeigt die Lokalisationen relativ zum auditiven Cortex.

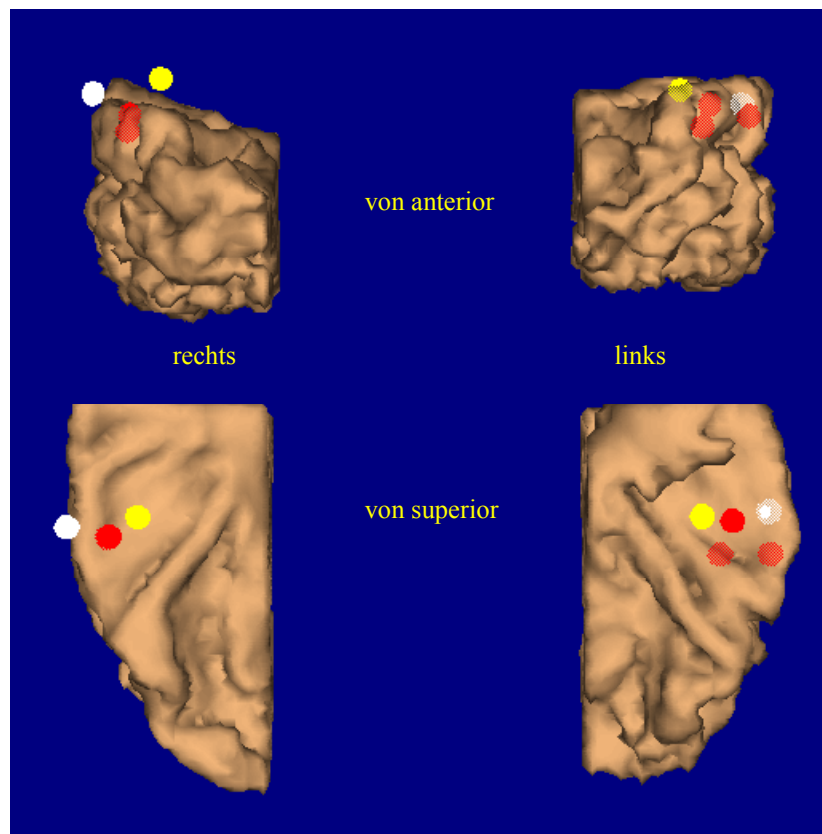


Abb.4.29:
M100-Dipol-Lokalisierungen in
Relation zum auditiven Cortex.
Stimulusfrequenzen:
rot = 1kHz
gelb = 2kHz
weiß = 5kHz.

Abb.4.30

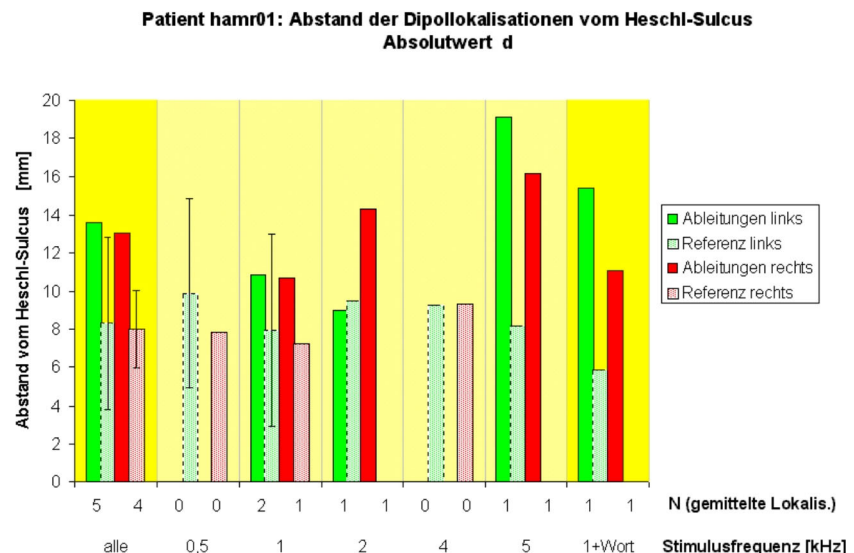
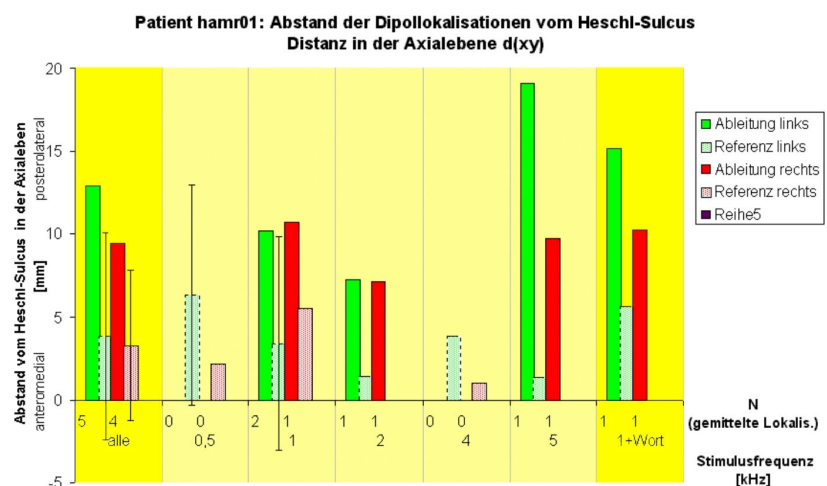


Abb.4.31



Die Lokalisation der M100 finden sich bei allen Stimulusarten im Bereich des primär auditiven Cortex. Sie liegen alle posterior der Heschl-Windungen nahe oder auf dem Planum temporale. In der lateralen Ausdehnung finden sich die **linksseitigen Dipole wenige Millimeter weiter medial** als die rechten (in der Kontrollgruppe umgekehrt). Die anteroposteriore Position ist im Seitenvergleich etwa gleich. Auf beiden Seiten lokalisieren sich die Dipole bei 2kHz-Stimulation wenige Millimeter medial und superior der 1kHz-Dipole.

In **Abb.4.30** wird deutlich, daß die Entfernungen vom Heschl-Sulcus bei 1 und 2kHz nicht wesentlich vom Normwert abweichen. **Bei den Ton-Wort-Kombinationen und bei den 5kHz-Reizungen sind die Distanzen jedoch deutlich größer als in der Kontrollgruppe.** In der Axialebene (**Abb.4.31**) ist der Unterschied akzentuiert: Die **Abweichung** geht hauptsächlich in **die posterolaterale Richtung**. Die rechtsseitigen Dipole zur 2kHz- und 5kHz-Stimulation liegen weiter cranial als in der Kontrollgruppe.

4.2.3 Patient 3

Klinische Angaben: Der Patient leidet an einer **symmetrischen mediocochleären Innenohrschwerhörigkeit**. Er wurde vorstellig wegen subjektiv empfundenen Hörminderungen mit gleichzeitigem Auftreten von Tinnitus. In der Reintonaudiometrie war lediglich eine moderate Verbreiterung der mediocochleären Innenohrsenke zu verzeichnen.

- 3/98 (rechts bis 40dB bei 2kHz und links bis 60dB bei 2kHz)
- 11/98 (rechts bis 30dB bei 2kHz und links bis 55dB bei 2kHz).

Nach einer Therapie mit Trental- bzw. HAES-Infusionen und Glukokortikoiden normalisierten sich der Tinnitus und das Tonaudiogramm jeweils wieder bis auf das Ausgangsniveau einer symmetrischen Innenohrsenke bei 2kHz bis 30dB.

MRT: Das MRT zeigt als Normvariante eine typische Asymmetrie der Temporallappen, bei der die erste rechtsseitige Heschl-Windung ca. 12mm anterior der linksseitigen liegt (s.**Abb.4.32!**).

MEG: Insgesamt wurden 18 Ableitungen von CAEFs in drei Sitzungen registriert:

- 1.) 4 Monate nach akutem Hörverlust links
- 2.) 5 Tage nach Rezidiv links
- 3.) 12 Tage nach Rezidiv links (klinisch Restitution).

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich:

Deutlich identifizierbar ist die Welle M100 der CAEFs bei allen Messungen. Die Welle M50 tritt beidseits nur in ca. 50% der Messungen hervor, ohne daß eine Systematik erkennbar ist. Die Wellen um 160 und 250ms erschienen in $\frac{3}{4}$ der Messungen vor ohne Unterschiede hinsichtlich der Seite der Ableitung und des zeitlichen Verlaufs.

Die Peak-Latenzen der M100 waren in der ersten Sitzung mit Werten um ca. 110 ms bei rechtsseitiger Ableitung verzögert (gegenüber ca. 90 bis 98ms links). Dieser Effekt war in der Sitzung unmittelbar nach dem Rezidiv-Hörsturz nicht mehr nachweisbar.

Die M100 rechts hat eine überdurchschnittlich verlängerte Dauer gegenüber der linksseitigen M100 (mittlere Differenz ca. 30ms; variabel zwischen ca.10 und 80ms) **und häufig einen zweigipfligen Verlauf** (betont nach dem Rezidiv).

Zur Analyse der Dipollokalisierungen:

Von den 18 Ableitungen konnten insgesamt 10 für eine Dipollokalisierung verwertet werden. Nicht verwertbar waren

- eine Ableitung links (2kHz; 1. Sitzung) bei zu geringer SNR und Dipolarität sowie
- technisch bedingt die Ableitungen der 3.Sitzung.

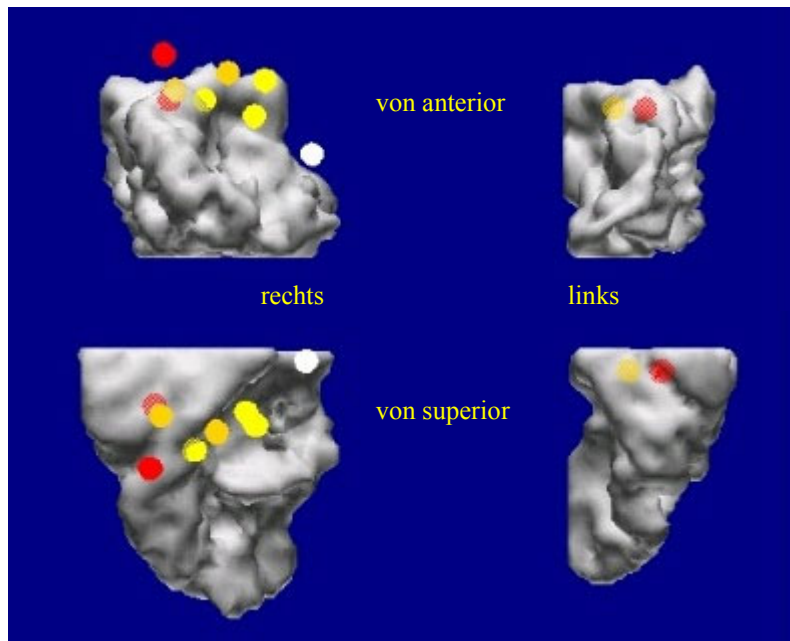


Abb.4.32: Dipollokalisierungen der M100 in Relation zum auditiven Cortex.

Stimulusfrequenzen:

rot	0,5kHz
orange	1kHz
gelb	2kHz
weiß	5kHz.

Die **Abb.4.32** zeigt die dreidimensionale Relation der Dipollokalisierungen zur Morphologie der Temporallappen. In den **Abb.4.33** bis **4.35** finden sich die Abstände der Dipollokalisierungen vom Heschl-Sulcus analog zu den **Abb. 3.10** bis **3.13** im **Kap. 3.8.1.3**.

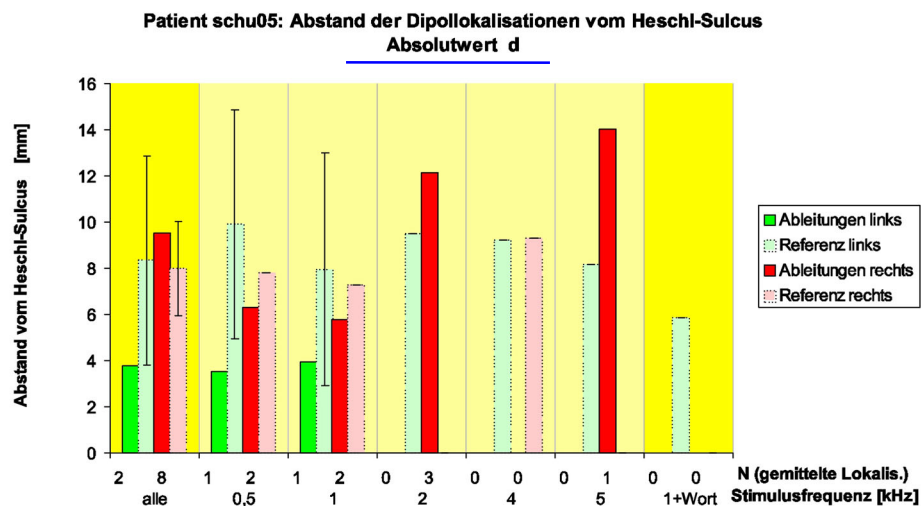


Abb.4.33

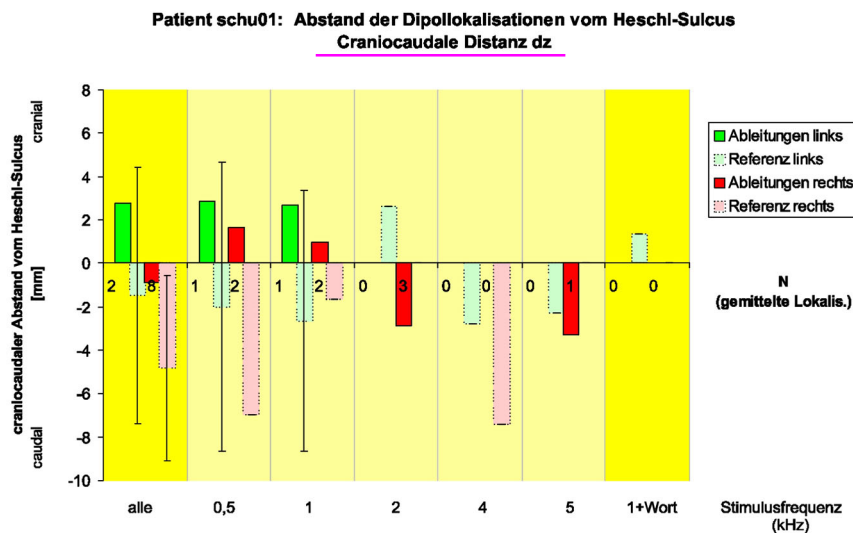


Abb.4.34

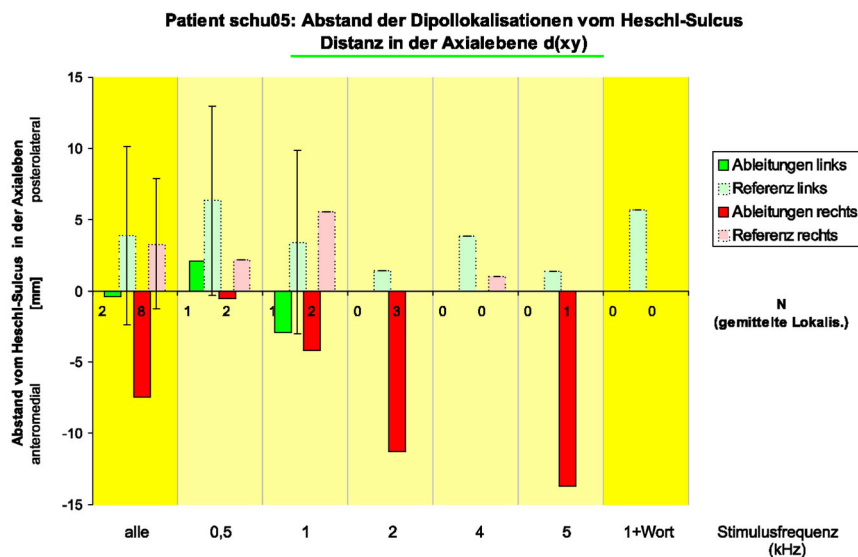


Abb.4.35

Es läßt sich sagen, daß alle Dipollokalisierungen gemessen an ihrem Abstand **vom Heschl-Sulcus** in **Entfernungen innerhalb der normalen Streubreite von <15mm** liegen. Es fällt jedoch auf, daß die **rechtshemisphärischen Lokalisationen** in ihrer Mehrzahl **noch anterior der vorderen Querwindung** liegen, während die linken Lokalisationen näher am Heschl-Sulcus liegen. Die Dipole **bei Stimuli höherer Frequenzen** lokalisieren sich weiter medial, caudal und posterior entsprechend der Ausdehnung der Querwindungen und sie driften auch **weiter vom Heschl-Sulcus** ab. Die Tendenz der frequenzbezogenen Lokalisationsabweichung entspricht der von [Pantev et al. 1996c] berichteten **Tonotopie**, **übertrifft jedoch das beobachtete Ausmaß um das 4fache** (laterale Distanz der Dipole bei 0,5 und 5kHz zueinander beträgt ca. 4cm).

Damit ist auch die **örtliche Streuung der Dipole** insgesamt stark gegenüber der Kontrollgruppe **erhöht**.

4.2.4 Patient 4

Klinische Angaben: Bei dem Patient wurde eine **akute linksseitige Schwerhörigkeit** bei vorbestehender **basocochleärer Innenohrschwerhörigkeit** infolge von Lärm diagnostiziert. Das Ton-Audiogramm wies bei der stationären Aufnahme eine Schwellenerhöhung von 60dB bei 4kHz links und 35dB bei 4kHz rechts auf. Zur Entlassung nach 10tägiger Infusionstherapie mit HAES war eine weitgehende Remission zu verzeichnen (symmetrische Innenohrschwerhörigkeit von 30dB bei 4kHz). Ein linksseitiger **Tinnitus** hatte sich ebenfalls zurückgebildet.

MRT: Im MRT wird eine typische Temporallappenasymmetrie deutlich mit rechtsseitig um ca.10mm weiter nach anterior reichendem Temporalpol und ca.10mm weiter anterior liegendem Heschl-Sulcus verglichen mit der linken Hemisphäre (s.**Abb.4.38**).

MEG: Insgesamt wurden 7 Ableitungen von CAEFs in 2 Sitzungen registriert:

- 1 Woche nach dem akuten Hörverlust (linksseitige Ableitung)
- 4 Wochen nach dem akuten Hörverlust, klinisch Restitution (rechtsseitige Ableitung).

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich: Alle CAEFs nach **reiner Ton-Stimulation** haben deutlich **geringere Amplituden und Dauern** als nach kombinierter Ton-Wort-Stimulation (vergleiche **Abb.4.36** grüne und türkise Markierung). **Die Peak-Latenzen sind im Seitenvergleich bei 0,5kHz und 1kHz-Stimulus links um ca.25ms verzögert.** Die Welle M50 ist bei allen Ableitungen schlecht abgrenzbar.

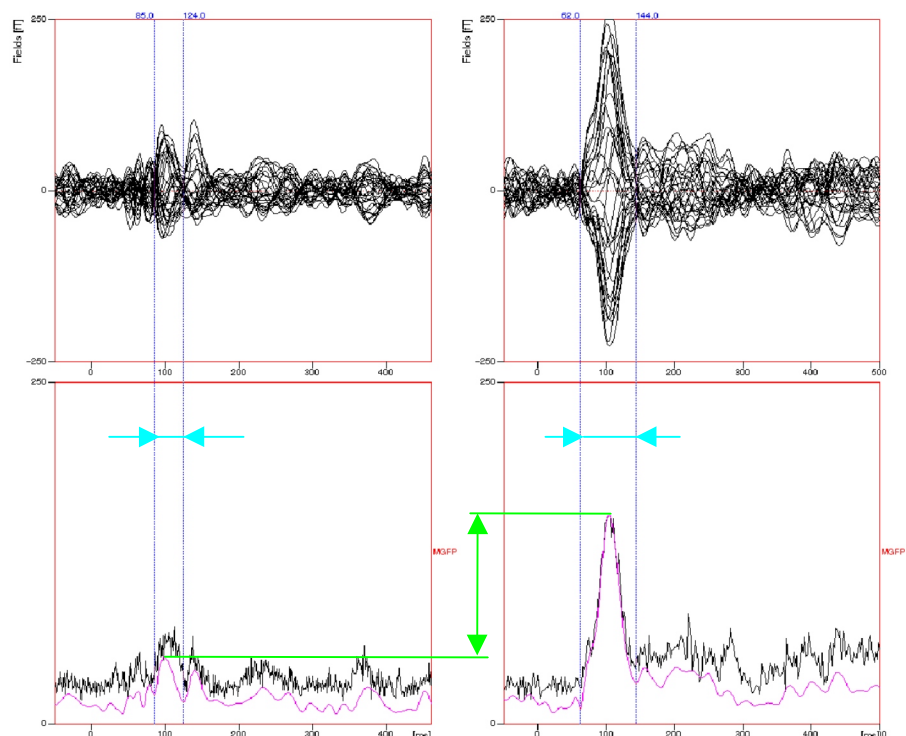


Abb.4.36: Feld-Zeitverlauf zweier Ableitungen nach 1kHz-Stimulation (links) bzw. nach 1kHz+Wort-Stimulation (rechts). Ableitungen beide von der linken Hemisphäre 1 Woche nach akutem Hörverlust.

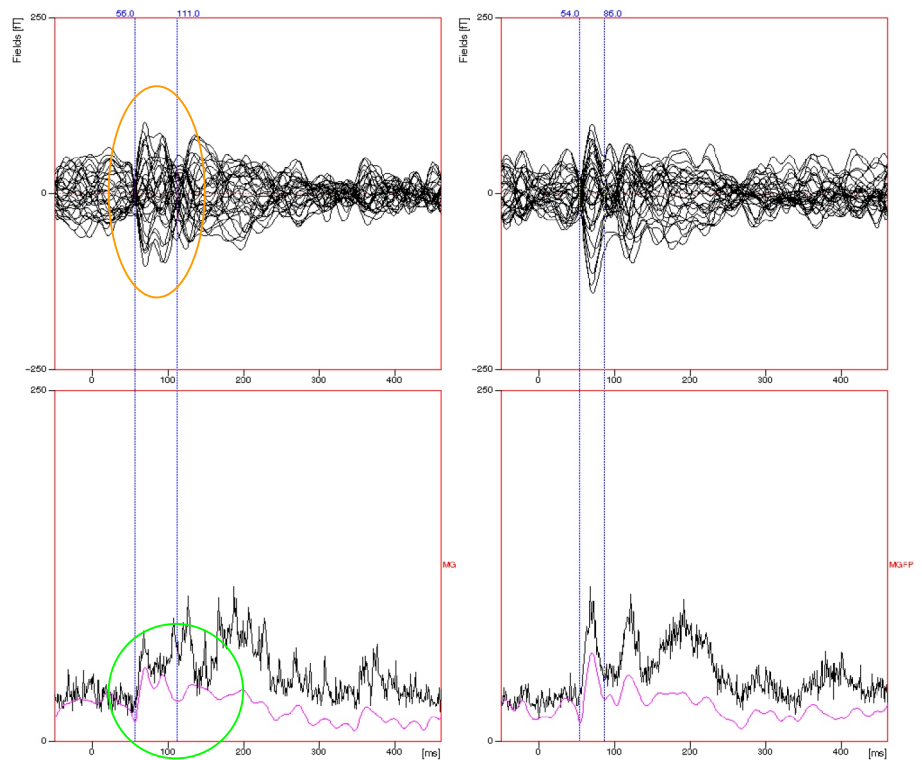


Abb.6.37: Wellenformen im Seitenvergleich: Ableitung von der rechten Hemisphäre (linkes Bild) und von der linken Hemisphäre (rechtes Bild). 1kHz-Stimulation.

Besonders in den rechtsseitigen Ableitungen sind die Wellen stark deformiert (**Abb.4.37** grüne Markierung). **Deshalb ist die Zuordnung der M50 und M100 zu den Wellen der Ableitungen nicht eindeutig.** Es ergeben sich drei Möglichkeiten:

- doppelgipflige M100 mit sehr kurzer Peak-Latenz (erster Peaks ca.70ms, zweiter Peak ca.93ms),
- Komplex M50/M100 ohne Phasenwechsel zwischen den Wellen (orange in **Abb.4.37**),
- doppelgipflige M50 und verzögerte Peak-Latenz einer niedrigamplitudigen, schwach abgrenzbaren M100 (ca.130ms).

Im Verlauf zweier unmittelbar aufeinanderfolgender identischer Ableitungen mit 1kHz-Ton-Wort-Stimulus fällt ein **Amplitudenverlust** der M100 um ca.30% auf. Dauer und Peak-Latenz bleiben dagegen etwa gleich. Die M160 und M250 waren bei niedrigen Stimulusfrequenzen nicht vorhanden und sonst häufig miteinander verschmolzen.

Zur Analyse der Dipollokalisierungen:

Von 7 Messungen waren 6 für eine Dipollokalisierung verwertbar. Nicht verwertbar war die Messung bei 1kHz-Stimulation und rechtsseitiger Ableitung: Die Feldverteilung unter dem Sensorareal war nicht genügend dipolar.

Bei der verbleibenden rechtsseitigen Ableitung, die ebenso die o.b. Doppelgipfligkeit aufwies, wurde ein Dipol auf den Peak bei 70ms lokalisiert. Die Richtung des lokalisierten Dipols nach posterior inferior spricht dafür, daß es sich um eine frühe M100-Welle handelt.

Außerplanmäßig wurde noch eine rechtsseitige M100-Ableitung auf den Beginn eines Wortes nach reiner Wort-Stimulation ausgewertet. Die Dipollokalisierung der hier gut abgrenzbaren M100-Welle ist zur Orientierung als hellblaues Quadrat in **Abb.4.38** mit eingetragen.

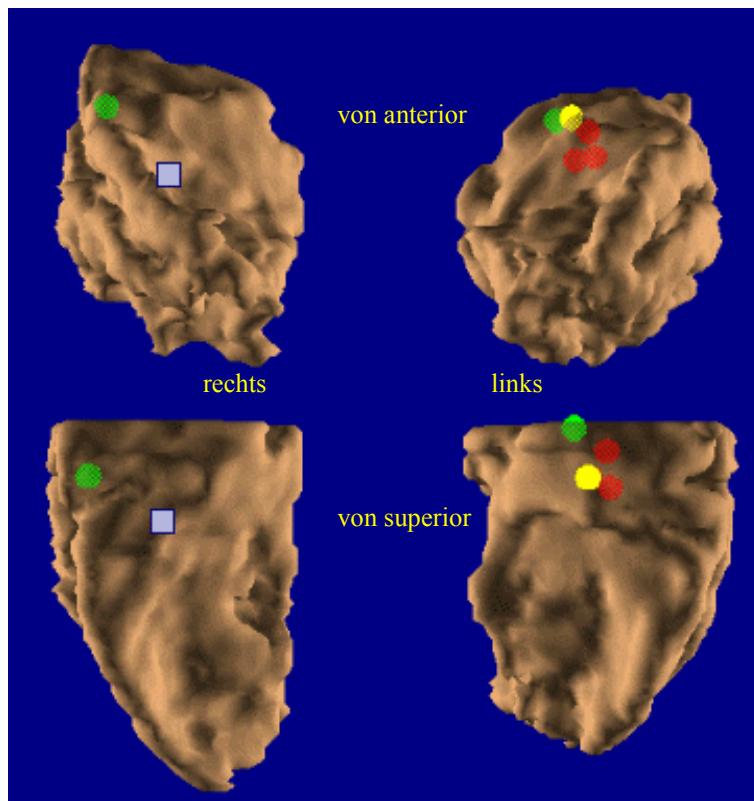


Abb.4.38: Dipollokalisierungen der M100 in Relation zur Morphologie der Temporallappen.

Stimulusfrequenzen:

grün 0,5kHz

rot 1kHz

gelb 2kHz

hellblau: M100-Lokalisation auf den Beginn eines Wortes.

Im Seitenvergleich liegt der **rechtsseitige 0,5kHz-Dipol fast 2cm lateral und ca. 10mm anterior** relativ zur linksseitigen Lokalisation. Die **Lokalisationen liegen links insgesamt weiter medial** als normal. Die linksseitigen Dipole lokalisieren sich alle in einem ca. 1cm durchmessenden Streubereich in der vorderen Heschl-Querwindung. Die Abstände vom Heschl-Sulcus sind hier, wie auch bei dem rechtsseitigen Dipol (0,5kHz) normal. Bei Projektion auf die Axialebene fällt jedoch als Unterschied zur Kontrollgruppe auf, daß bei dem Patienten **die Dipole zumeist anteromedial vom Heschl-Sulcus** liegen.

Die Dipollokalisierung zur M100 nach der zusätzlich registrierten reinen **Wort-Stimulation** liegt caudaler und medialer im Temporallappen und hat einen Abstand von ca.20mm vom Heschl-Sulcus.

4.2.5 Patient 5

Klinische Angaben: Im Rahmen eines Cogan-Syndroms (eine seltene Vaskulitis mit Keratitis und Innenohrschwerhörigkeit) war es bei dem Patienten zu einem **rasch progredienten Hörverlust bis zur Surditas** und zu starkem **Tinnitus** gekommen: zunächst links, wenige Wochen später auch rechts.

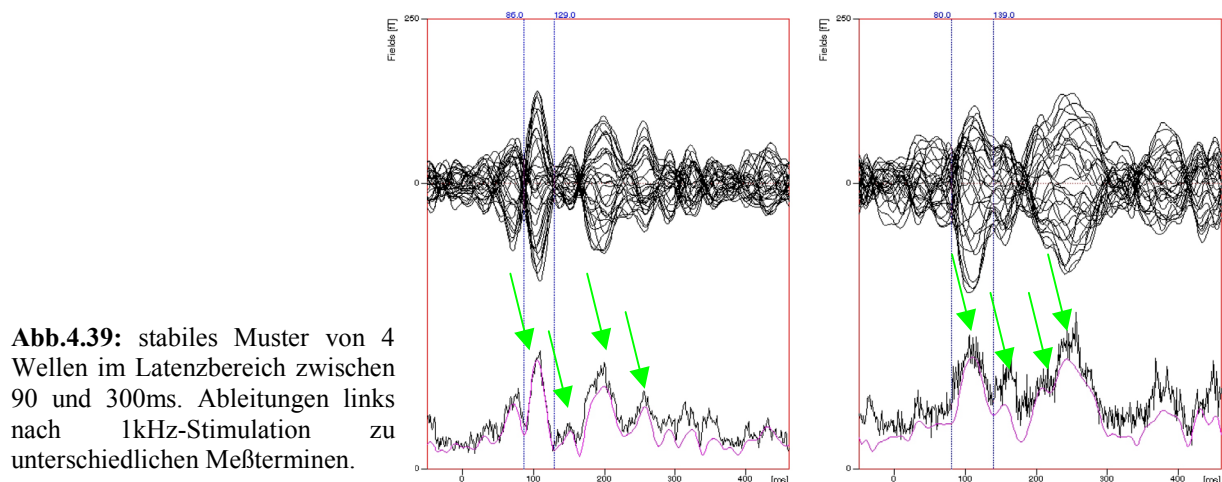
MRT: Das MRT zeigt eine symmetrische Temporallappenmorphologie (s. **Abb.4.40**).

MEG: Insgesamt 15 Ableitungen von CAEFs wurden in 3 Sitzungen (Abstand 0; 1; 7 Wochen) registriert.

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich:

In der **3. Sitzung** waren beidseits nur noch sehr **niedrigamplitudige M100-Wellen** bei geringer SNR evozierbar. Wiederholte Messungen bei 1kHz rechts weisen eine **starke Variabilität der Peak-Latenz** auf (Differenz 36ms). Die Peak-Latenzen sind bei 1kHz-Ableitung **rechts alle verlängert**. Bei den anderen Ableitungen sind die Latenzen normal oder nicht bestimmbar. Die Dauern lassen eine Abhängigkeit von der Amplitude der Welle erkennen.

Im Seitenvergleich bestehen Unterschiede zwischen den Peak-Latenzen: In der 1. Sitzung sind sie rechts gegenüber links bei 1kHz-Stimulation um 20-30ms verzögert. Bei den anderen Stimulus-Frequenzen ist die Latenz im Seitenvergleich etwa gleich. Eine überlagernde, dominante, Komponente innerhalb der M100-Welle bei ca. 130ms ist als Ursache für diesen instabilen Unterschied denkbar.



In **Abb. 4.39** erkennt man, daß beidseits **im Latenzbereiche 90 bis 300ms** „die gleichen“ Wellen auftreten (100, 150, 210 und 250ms), jedoch mit unterschiedlichem Amplitudenverhältnis. In den ersten beiden Sitzungen findet sich in jeder Ableitung dieses **Muster mit einer zusätzlichen abgegrenzten Welle um 200ms**.

Zur Analyse der Dipollokalisierungen:

Von den 15 Ableitungen waren 7 für eine Dipollokalisierung geeignet. **Nicht lokalisierbar wegen zu geringer Signal-Rausch-Verhältnisse** waren sämtliche Ableitungen der 3.Sitzung sowie die M100 bei linksseitiger Stimulation mit 0,5kHz (1.Sitzung), mit 4kHz (2.Sitzung), und bei rechtsseitiger Stimulation mit 0,5kHz (2.Sitzung). Die **rechten** Dipollokalisierungen zeigen **Abweichungen in craniocaudaler Richtung sowie nach anteromedial** (s. Abb.4.41).

Insgesamt gesehen korrespondiert die geringere räumliche Streuung der Lokalisationen in der linken Hemisphäre mit dem in der 1. und 2. Sitzung noch geringer ausgeprägten Hörverlust rechts verglichen mit der Gegenseite. Umgekehrt betrachtet **streuen die Lokalisationen rechts (kontralateral zur Seite des fortgeschrittenen Hörverlustes) stärker** (s. Abb.4.40).

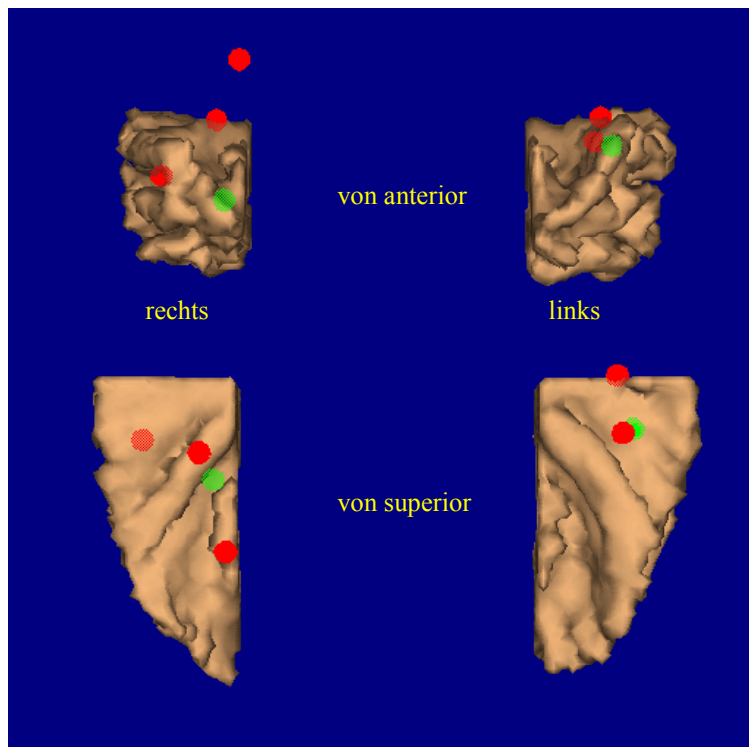


Abb.4.40: Dipollokalisierungen der M100 in Relation zum auditiven Cortex.

Stimulusfrequenzen:

grün 0,5kHz
rot 1kHz.

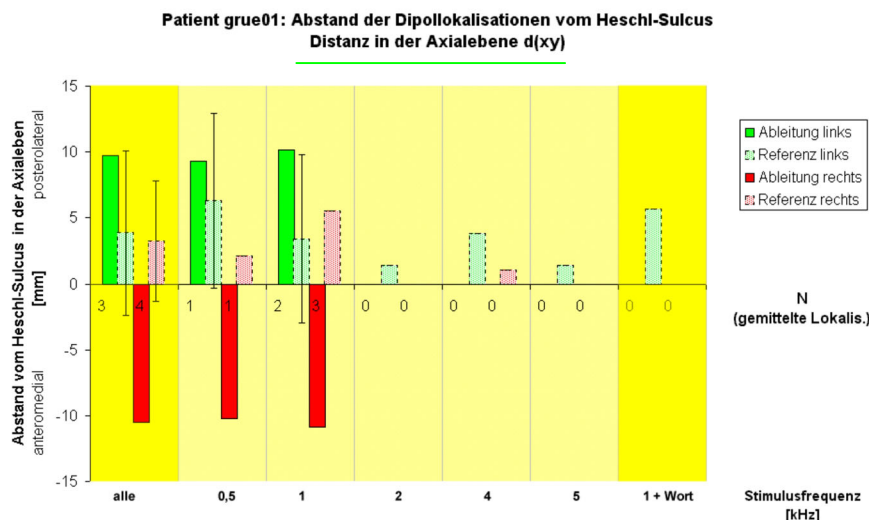


Abb.4.41

4.2.6 Patient 6

Klinische Angaben: Rechtsseitige Innenohrschwerhörigkeit im Hochtonbereich mit Steilabfall im Audiogramm ab 1,5kHz (70dB bei 4kHz). Linksseitig besteht eine Normakusis.

MRT: Leichte Asymmetrie der Temporallappen: der rechte Heschl-Sulcus tritt relativ zur Gegenseite ca. 1cm posterior aus der Sylvi-Furche aus. Er verläuft rechts stärker lateral als links.

MEG: Es liegen insgesamt 8 CAEF-Ableitungen von beiden Seiten aus einer Sitzung vor.

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich: Die M100-Welle war in der Ableitung rechts bei hohen Frequenzen reduziert (5kHz: nicht abgrenzbar, 2kHz: nur schwach abgrenzbar). Das sind Ableitungen ipsilateral zur Seite der Hörminderung. Eine Abnahme der Amplituden der M100 im Verlauf der Sitzung geht möglicherweise partiell auf eine Attenuierung an den Reiz zurück. Der Amplitudenabfall ist bezogen auf die Stimulusfrequenz besonders **prägnant vor 2kHz**: also der **Frequenz des beginnenden Steilabfalls im Ton-Audiogramm**. Die **Peak-Latenzen steigen ebenfalls zwischen 1 und 2kHz sprunghaft an** auf Werte oberhalb derer der Kontrollgruppe (links stärker als rechts). Wellen im Latenzbereich der **M160 und M250** sind ebenfalls bei Stimulation **oberhalb 2kHz nicht mehr abgrenzbar**. Die Dauern der M100-Welle lassen einen Zusammenhang mit ihrer Amplitude vermuten: eine hohe Amplitude ist stets verbunden mit einer langen Dauer.

Zur Analyse der Dipollokalisierungen: Es waren nur die linksseitigen Ableitungen lokalisierbar. Die Rechts-Ableitungen wiesen eine zu geringe SNR mit nicht genügend dipolarer Feldstruktur auf. Die Dipollokalisierungen nach linksseitiger Ableitung liegen alle im Bereich der Heschl-Windungen und überstreichen einen Streubereich von <2cm in der Tiefenlokalisation und <1cm in der axialen Ebene. Die **Abstände der Dipole vom Heschl-Sulcus zeigen bei 2kHz- und 5kHz-Stimulation größere Werte als in der Kontrollgruppe**. Die Dipole weichen nach caudal und anteromedial ab.

4.2.7 Patient 7

Klinische Angaben: Es besteht eine **rechtsseitige Surditas** seit dem 10. Lebensjahr und eine **basocochleäre Innenohrschwerhörigkeit auf der linken Seite** (50dB bei 4kHz).

MRT: Das MRT zeigt eine geringe Temporallappenasymmetrie: Die linken Heschl-Windungen verlaufen etwas stärker in lateraler Richtung als auf der Gegenseite.

MEG: Insgesamt wurden 5 rechtshemisphärische Ableitungen von CAEFs in 1 Sitzung registriert.

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich: Im Frequenzbereich der audiographischen Hörminderung sind die gesamten CAEFs **nicht** deutlich oberhalb des Rauschniveaus **abgrenzbar**. Die Welle M250 hebt sich nur bei 1kHz- und bei kombinierter Stimulation ab. Die M50 auch noch bei 2kHz. Eine Welle um 160ms ist, sofern vorhanden, mit der M100 verschmolzen.

Für die identifizierbaren M100-Wellen gilt folgendes: Die **Peak-Latenzen** der M100-Welle liegen für sich jeweils noch knapp innerhalb der Standardabweichung der Kontrollgruppe. Sie weisen aber im Vergleich zueinander sehr **starke Schwankungen** auf (23ms Differenz zwischen 1kHz- und 2kHz-Stimulation). Die Dauern der M100 liegen alle im oberen Normbereich.

Zur Analyse der Dipollokalisierungen: Von den 5 Ableitungen waren 2 für eine Dipollokalisierung verwertbar. **Nicht lokalisierbar** war die M100 bei Stimulation mit **4 und 5kHz (zu geringes SNR)**. Beide lokalisierten **Dipole** (auf Stimulation mit 2kHz-Ton und 1kHz-Ton vor Wort) liegen überdurchschnittlich **weit caudal des Planum temporale** des rechten **Temporallappens und noch anterior der 1. Querwindung**. Ihre Distanz zueinander ist gering (weniger als 1cm).

4.2.8 Patient 8

Klinische Angaben: Bei dem Patienten besteht eine **symmetrische basocochleäre Innenohrschwerhörigkeit** (45dB bei 2kHz und 55dB bei 3kHz beidseits).

MRT: Das MRT zeigt keine auffällige Asymmetrie der Temporallappen.

MEG: Es wurden insgesamt 9 Ableitungen von beiden Hemisphären in 2 Sitzungen registriert.

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich: Die **Peak-Latenzen** der M100 weisen im Seitenvergleich bei den unbeeinträchtigten Frequenzen kaum Unterschiede auf, **bei den hörgeminderten Frequenzen sind sie links gegenüber rechts um ca. 10-15ms verzögert**. Bezogen auf die Stimulusfrequenz wird ein beidseitiger **Peak-Latenz-Sprung bei 2kHz-Stimulation** deutlich (50 bis 60ms! Latenzunterschied zu den benachbarten Stimulusfrequenzen). Bei 2kHz liegt auch der Steilabfall im Ton-Audiogramm. Die **Wellenformen** bei 2kHz-Stimulation sind **doppelgipflig**. Die **Dauern der M100** sind **verlängert** bei den hörgeminderten

Frequenzen. Bei Stimulation mit 4kHz links findet sich eine normale Peak-Latenz (hoher Hörverlust im Ton-Audiogramm!). Die Wellen M160 und M250 sind bei Stimulation bis 1kHz vorhanden, oberhalb dieser Frequenz sind sie nicht mehr abgrenzbar.

Zur Analyse der Dipollokalisierungen: Von den 9 Ableitungen waren 7 für eine Dipollokalisierung verwertbar. Zwei Ableitungen waren technisch bedingt nicht lokalisierbar. **Die Dipollokalisierungen bei 2kHz-Stimulation** weisen **beidseits größere Abweichungen** auf als in der Kontrollgruppe. Diese Dipole lokalisieren sich weit medial im Frontallappen bei rechtsseitiger Ableitung und relativ weit posterior im Planum temporale bei Ableitung auf der linken Seite. Sie liegen auch beide weiter cranial als in der Kontrolle. Alle anderen Dipole haben normale Distanzen zum Heschl-Sulcus.

4.2.9 Patient 9

Klinische Angaben:

Es wurde eine **symmetrische mediocochleäre Innenohrschwerhörigkeit** diagnostiziert (um 50dB bei 1,5kHz beidseits).

MRT: Das MRT zeigt keine auffällige Asymmetrie der Temporallappen.

MEG: Es wurden 9 Ableitungen von CAEFs in 3 Sitzungen innerhalb einer Woche registriert:

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich: Es fanden sich beidseits deutlich **höhere Amplituden bei kombinierter Ton-Wort-Stimulation**. Dagegen waren nach Ton-Stimulation die M100 nur bei 0,5kHz beidseits abgrenzbar. **Bei hörgeminderten Frequenzen war keine M100 abgrenzbar**. Die **Peak-Latenzen** waren **rechts ca. 10ms kürzer** als links. Die **Dauern** der M100 waren **rechts ca. 20ms kürzer** als in der Kontrollgruppe. Eine (schwache) Komponente um 160ms war nur nach kombinierter Ton-Wort-Stimulation auf beiden Seiten abgrenzbar. Die M50 lag stets innerhalb des Rauschniveaus.

Zur Analyse der Dipollokalisierungen: Von den 9 Ableitungen waren nur jeweils eine links- und rechtsseitige Ableitung nach kombinierter Ton-Wort-Stimulation für die Dipollokalisierung verwertbar. **Alle CAEFs nach reiner Ton-Stimulation wiesen ein zu geringes SNR auf**. Die Distanzen vom Heschl-Sulcus sind bei beiden **Dipollokalisierungen etwas außerhalb der Streubreite** der Kontrollgruppe: Der linksseitige Dipol liegt weiter anteromedial, der rechte weiter caudal.

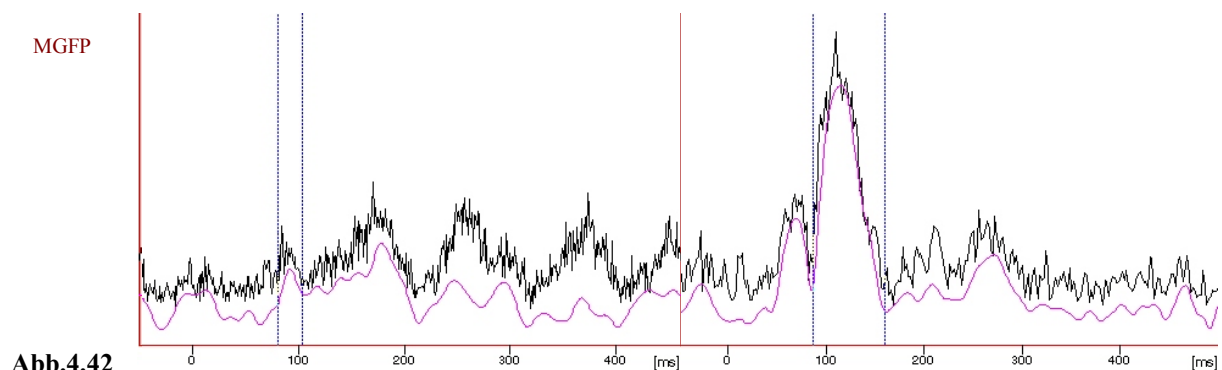
4.2.10 Patient 10

Klinische Angaben: Bei einer vorbestehenden **symmetrischen mediobasocochleären Innenohrschwerhörigkeit** hatte der Patient zehn Tage vor der MEG-Untersuchung einen **linksseitigen akuten Hörverlust** erlitten mit breiter Senke bis 80dB im Ton-Audiogramm. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten sich das Ausmaß der Hörminderung sowie ein vorhandener linksseitiger **Tinnitus** gebessert (rechts: bei 1kHz 40dB, bei 4kHz 60dB; links: bei 1kHz 60dB, bei 4kHz 75dB).

MRT: Das MRT zeigt symmetrische Temporallappen mit symmetrischen, relativ langen Heschl-Windungen und beidseits relativ großem Planum temporale.

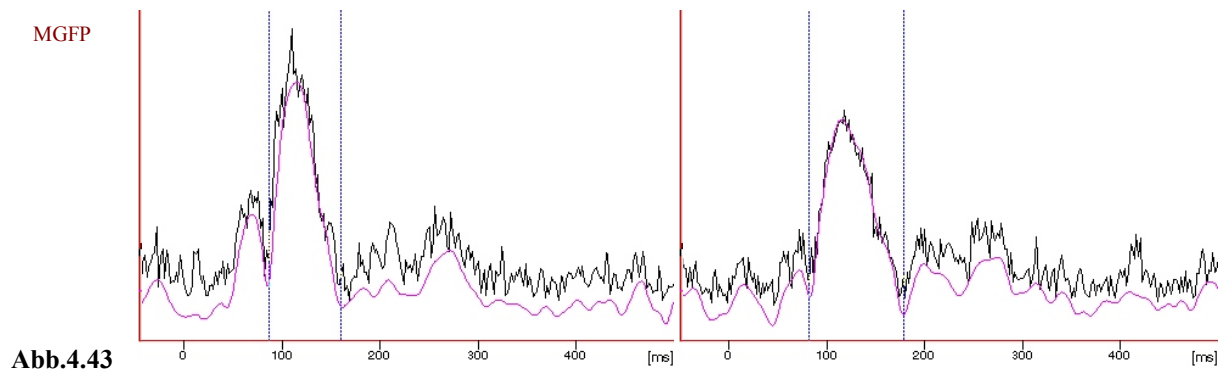
MEG: In 2 Sitzung an aufeinanderfolgenden Tagen wurden von beiden Hemisphären insgesamt 10 Ableitungen von CAEFs registriert.

Zur Analyse des MEGs im Zeitbereich: Normal konfigurierte CAEFs waren nur mit **kombinierter Ton-Wort-Stimulation erhältlich**. Bei alleiniger Ton-Stimulation war die M100-Welle nur bei 1kHz beidseits und bei 0,5kHz links abgrenzbar. Bei alleiniger Ton-Stimulation wies die M100 rechts eine um 10ms längere Latenz als links auf. Dagegen waren Peak-Latenzen und Dauern der M100 nach Ton-Wort-Stimulation im Seitenvergleich etwa gleich. Die M100 nach Ton-Stimulation (**Abb.4.42** links) hatte verglichen mit der kombinierten Ton-Wort-Stimulation (**Abb.4.42** rechts) eine ca.10ms kürzere Peak-Latenz, ihre Wellenform war abgeflacht und mehrgipflig.



Die Wiederholungsmessung bei Ton-Wort-Stimulation innerhalb einer Sitzung weist eine leichte Abnahme der Amplitude der M100-Welle und eine Zunahme der Dauer auf. Die Peak-Latenzen blieben unverändert. (**Abb.4.43**: links erste Messung, rechts Wiederholungsmessung).

Wellen bei Latenzen um 160 und 250ms sind in ca.60% der Messungen nachzuweisen. Teilweise haben sie deutlich höhere Amplituden als die abgeflachte M100. Eine Systematik hinsichtlich der Lateralität ist jedoch nicht zu erkennen.



Zur Analyse der Dipollokalisierungen:

Von insgesamt 10 Messungen waren nur 4 für eine Dipollokalisierung verwertbar. **Alle Ableitungen nach reiner Ton-Stimulation wiesen ein zu geringes Signal-Rausch-Verhältnis auf.** Die Dipole nach kombinierter Ton-Wort-Stimulation lokalisierten sich beidseits mit **normaler Distanz** zum Heschl-Sulcus (3-6mm). In der Axialebene sind die Abstände mit 2mm am geringsten, in craniocaudaler Richtung liegen die rechten Dipole leicht über, die linken dagegen leicht unter dem Niveau des Heschl-Sulcus (umgekehrtes Verhältnis bei Kontrollgruppe).

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse bei den Patienten

Obwohl Gruppensaussagen zu Hörstörungen definierter Genese mit dem vorliegenden Datenmaterial statistisch nicht zu sichern sind, fallen doch Gemeinsamkeiten auf. Diese Tendenzen werden im Folgenden zusammengefaßt:

- 1) Bei hoch überschwelliger Stimulation mit Ton-Bursts waren Veränderungen von Corticalen Auditorisch Evozierten Magnetfeldern beim Vorliegen einer sensorineuralen Schwerhörigkeit in allen untersuchten Fälle nachweisbar.
- 2) Die Hörstörung war in 8 von 10 Fällen assoziiert mit einer **verminderten Evozierbarkeit** der CAEFs, unter anderem auch der Welle M100 (verminderte SNR bei geringer Signalamplitude und schlechte Abgrenzbarkeit der Welle).
- 3) Die M100-Welle wies bei 8 von 10 Patienten eine **abweichende Form** auf (Doppelgipfligkeit oder Plateauform).
- 4) Die **Peak-Latenzen der M100** waren häufig **verzögert** bei Stimulation innerhalb, **aber auch außerhalb des hörgeminderten Frequenzbereiches** (6 von 10 Fällen).
- 5) Auch bei symmetrischen Innenohrschwerhörigkeiten fanden sich im Unterschied zur Kontrollgruppe mehrfach **deutlich seitendifferente Peak-Latenzen**. Latenzverzögerungen traten meist kontralateral eines akuten Hörverlustes auf.

- 6) Tendentiell waren **erhöhte Peak-Latenzen eher mit akutem Hörverlust** als mit langbestehender Hörminderung **assoziiert**.
- 7) Bei 8 von 10 Patienten waren genau diejenigen Stimulusfrequenzen von Veränderungen bei den **CAEF-Parametern betroffen**, bei denen auch ein **Steilabfall im Tonaudiogramm** vorliegt. Dabei konnten die CAEFs im höheren hörgeminderten Frequenzbereich wieder normal erscheinen (2 von 8 Fälle).
- 8) Bei 2 der 10 Patienten waren abgrenzbare **M100-Wellen** auf einen Tonreiz nur nach kombinierter Stimulation evozierbar, **nicht aber nach alleiniger Ton-Stimulation**. 2 weitere Patienten hatten bei kombinierter Stimulation wesentlich stärkere Amplituden.
- 9) **Die Peak-Latenzen nach kombinierter Stimulation** waren verglichen mit denen nach alleiniger Ton-Stimulation bei den Patienten **stärker verzögert** als bei den Probanden (ca.15ms vs. ca.10ms).
- 10) Die CAEF-Parameter **zeigten im intra- und intersessionalem Re-Test** bei 4 Patienten eine erhebliche **Variabilität**.
- 11) Eine starke **Variabilität** der Parameter fand sich bei 2 Patienten **in Abhängigkeit** davon, in welcher **zeitlichen Reihenfolge** die Messung innerhalb der Sitzung plazierte war.
- 12) Die **Dauer** der M100-Welle **korrelierte** (wie bei Probanden) oft **mit der Amplitude**.
- 13) Bei 3 der 10 Patienten lagen die **Dauern** der M100 korrespondierend mit der Hörstörung **über dem Normbereich**.
- 14) **Synchronizität**: Bei 3 der 10 Patienten fiel auf, daß der Phasenwechsel zwischen der Welle M50 und M100 in den Meßkanälen weniger synchron verlief als bei den Probanden. In seltenen Fällen war kein Phasenwechsel vorhanden.
- 15) Das Auftreten der Welle **M50** war bei den Patienten unregelmäßig. Ein zeigte sich kein seitenbezogener Häufigkeitsunterschied wie bei den Probanden.
- 16) **Lokalisierbarkeit**: Bei 9 der 10 Patienten waren mehrere Messungen der M100 nicht ausreichend dipolar für eine Lokalisation (vor allem in Fällen mit verminderter Amplitude).
- 17) Die **Dipollokalisierungen** der Patienten überdeckten häufig **einen größeren örtlichen Streubereich** als bei den Probanden.
- 18) Es fanden sich korrespondierend zu Seite und Frequenz der Hörminderung **Abweichungen der Lokalisationen** (unter anderem: bei 5 Patienten rechts nach anterior, bei 4 Patienten rechts nach cranial).

5 Diskussion

In der Audiologie besteht ein hoher Bedarf an fundierten Kenntnissen zur Pathophysiologie zentral auditiver Signalverarbeitungsmechanismen. Mit Hilfe des MEG ist in jüngerer Zeit eine Vielzahl an Erkenntnissen zu ungestörten zentralen Funktionen höherer Integrationsstufen gewonnen worden. Meistens wurde dabei zuerst das auditive System als „Sinneskanal“ für die Stimulation genutzt, da die Reizapplikation relativ einfach zu handhaben ist und die evozierten Antworten ein hohes Signal/Rausch-Verhältnis aufweisen.

Insofern ist es überraschend, daß relativ wenige Untersuchungen sich mit den Auswirkungen von Schädigungen des peripheren auditiven Systems selbst auf die CAEFs befassen. Anhand von Fallstudien bei sensorineuralem Hörverlust soll die vorliegende Arbeit dazu beitragen, diesem Defizit entgegenzuwirken.

5.1 Zu den Ergebnissen der Auswertung im Zeitbereich

5.1.1 Häufigkeit des Vorkommens der CAEF-Wellen

In der Kontrollgruppe war die Welle M100 in allen Fällen eindeutig identifizierbar. Dagegen waren bezüglich der Wellen M50, M160 und M250 ein inkonsistentes Auftreten und interhemisphärielle Unterschiede zu beobachten.

Das häufigere Auftreten der M160 (als Komplement zur CAEP-Welle P2) bei linkstemporaler Ableitung im Vergleich zur rechtstemporalen und auch das inkonsistente Auftreten der Welle insgesamt stimmt überein mit den Ergebnissen in [Jacobson et al. 1992]. Das Fehlen der M160 kann am ehesten erklärt werden durch Generatoren der Welle in Cortexarealen, deren neuronale Ströme vorwiegend radial orientiert sind oder aber tangential mit gegenseitiger Auslöschung bei der Aktivierung größerer Areale in gegenüberliegenden Sulcuswänden. Auch eine zeitliche Überlagerung von Anteilen der Welle M250 (Sustained Field) mit umgekehrter Polarität kann für eine Auslöschung der M160 verantwortlich sein. Die seitendifferente Häufigkeit der M160 zugunsten der linken Hemisphäre ist als Ohrpräferenz-Effekt gewertet worden [Jacobson et al. 1992]. Die Variabilität des Vorkommens der Welle M250 ist aus ihrer Abhängigkeit vom Vigilanzstatus erklärbar [Mäkelä et al. 1993; Picton et al. 1974].

Aus den vorliegenden Patientendaten läßt die Welle M50 keinen von der M100 unabhängigen Bezug zur Hörstörung erkennen. War die M100 nicht abgrenzbar, dann ebensowenig die M50.

Bei einem Patienten mit einer symmetrischen basocochleären Hörminderung fielen übernormal hochamplitudige M50-Wellen auf, die in 2 Ableitungen sogar deutlich stärker als die nicht abgeschwächte M100 waren. Eine starke Veränderlichkeit der Wellen im Verlauf der Messung bei diesem Patienten legt den Schluß nahe, daß Schwankungen der Vigilanz und Aufmerksamkeit sowie Habituation in diesem Fall von großer Bedeutung für das Ergebnis waren. Der Kontrolle dieser Größen muß beim Design entsprechender Untersuchungen besondere Beachtung zukommen. Alternativ kann für gelegentlich abnorm hochamplitudige M50-Wellen eine Störung inhibitorischer Cortexaktivität bei gestörten sensorischen Afferenzen in Betracht kommen. Gerken (Gerken et al. 93 u. 96) beschreibt ähnliche Effekte nach experimenteller Hörschädigung am Tier. Für die Wellen im Latenzbereich um 160 und 250ms lassen sich die Patientenbefunde oft nicht eindeutig zuordnen. Neben dem inkonsistenten Auftreten der Wellen, das ja auch in der Kontrollgruppe vorliegt, waren häufig verschmelzende Wellen, zusätzliche Wellen, fehlende Phasenwechsel zwischen den Wellen oder stärkere Latenzverschiebungen zu beobachten.

Dennoch erscheint bei einigen Patienten ein Zusammenhang mit der vorliegenden Hörstörung nachvollziehbar:

So trat die M160 bei einem Patienten mit akutem Hörverlust bei den Messungen kurz nach dem Ereignis nicht auf, dafür aber bei allen Messungen 4 Wochen später und auch bei allen Messungen kontralateral zum gesunden Ohr.

Bei mehreren Fällen mit länger vorbestehendem Hörverlust korrelierte das Fehlen der M160 und M250 mit der Seite und dem Frequenzbereich der Hörstörung. Dies war auch dann der Fall, wenn die M100 noch deutlich ableitbar war.

Ein Zusammenhang zwischen einem Tinnitus und dem Amplitudenverhältnis zwischen M100 und „M200“, wie er bei [Hoke et al. 1995] und [Mühlnickel et al. 1998] beschrieben wurde, konnte bei keinem betroffenen Patienten dargestellt werden. Bei einem Patienten lag eher der umgekehrte Fall vor: in naher zeitlicher Beziehung zum Auftreten des Tinnitus war die M160 verstärkt nachweisbar. Allerdings war das Paradigma der Untersuchung mit oft komplexen Hörstörungen der Patientengruppe nicht für diese Fragestellung optimiert.

5.1.2 Peak-Latenzen der M100

Die von den Probanden erhobenen Werte der Peak-Latenz der M100-Welle nach 1kHz-Stimulation liegen ohne signifikante Seitendifferenz bei 100ms. In der Literatur werden dazu kontroverse Beobachtungen beschrieben.

Aus der Mehrzahl der publizierten Daten läßt sich die Tendenz zu einer ca. 2-7ms kürzeren Peak-Latenz der M100 bei rechtstemporaler Ableitung erkennen, wenn kontralateral registriert wurde [Jacobson et al. 1993; Rosburg et al. 1998; Mäkelä et al. 1993; Paetau et al. 1995; Suzuki et al. 1997]. Als signifikanter Effekt ist der Unterschied jedoch nur in [Suzuki et al. 1997] beschrieben, wobei in dieser Studie längere ISIs verwendet und das kontralaterale Ohr vertäubt wurden.

Nicht wenige Autoren beobachteten umgekehrte Seitendifferenzen (z.B. [Pekkonen et al. 1996, 1995; Hajek et al. 1997]) oder zumindest annähernd seitengleiche M100-Peak-Latenzen (z.B. [Fujiwara et al. 1998; Jacobson et al. 1992; Nakasato et al. 1994]).

Es bleibt denkbar, daß eine solche Seitendifferenz abhängig von der Händigkeit der Testperson ist. Ein Zusammenhang mit der Seite der sprachlichen Hemisphärendominanz wurde aber von Suzuki [Suzuki et al. 1997] ausgeschlossen.

Nach Roberts [Roberts et al. 1998] kann die Latenz der M100 bereits subjektive Perzeptionsleistungen widerspiegeln und so beispielweise Information über die subjektive Lautheitsempfindung, das Timbre oder die Ergänzung eines „missing fundamentals“ zum Testreiz beinhalten. Diese Eigenschaften wurden bisher erst bei späteren Latenzen erwartet.

Möglicherweise sind die teilweise widersprüchlichen Beobachtungen auf Probleme bei der Definition der Peak-Latenz zurückzuführen. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, daß die Messung der Peak-Latenz auch die genaue morphologische Differenzierung des Ortes der Ableitung erfordert.

Bei Stimulation mit einer Kombination aus 1kHz-Ton und einem Wort war die Peak-Latenz in der Kontrollgruppe im Mittel ca. 8ms gegenüber der reinen Tonstimulation verzögert. Dieser signifikante Unterschied ist wahrscheinlich auf das abgewandelte Reizparadigma zurückzuführen. So ist das ISI zwischen den Ton-Anteilen bei der Reiz-Kombination mit 4500ms wesentlich länger als bei reiner Tonstimulation (1000ms). Imada et al. verneinen zwar einen Effekt sowohl des ISIs als auch der Dauer der Pause zwischen den Stimuli und der Dauer des vorausgegangenen Stimulus auf die Latenz der M100 [Imada et al. 1997]. Im Gegensatz dazu wird aber in [Mäkelä et al. 1993] eine eindeutige Abhängigkeit beschrieben: Minimal war die Latenz bei ISIs von 2s. Bei längeren und kürzeren ISIs stieg auch die Latenz um bis ca. 10ms.

Bei den Patienten fanden sich korrespondierend zur Hörstörung häufig Latenzveränderungen jenseits der Standardabweichung bei den Probanden. Latenzverzögerungen konnten in naher zeitlicher Beziehung und kontralateral zu einem Hörsturz beobachtet werden. In einem Fall mit vorbestehender unilateraler Hörminderung oberhalb 1,5kHz fand sich über der kontralateralen Hemisphäre eine sprunghafte Latenzerhöhung der M100 bei Stimulusfrequenzen $\geq 2\text{kHz}$. Bei einem Fall mit einer symmetrischen basocochleären Hörminderung waren die Latenzen selektiv im mittleren Frequenzbereich stark verzögert, im oberen Frequenzbereich dagegen wieder normal.

Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, daß sich Auswirkungen eines Hörverlustes bezüglich der Latenz der M100 vorrangig kontralateral zum betroffenen Ohr und im Frequenzbereich des beginnenden Steilabfalls im Audiogramm finden. Vasama [Vasama et al. 1994] beobachtete in beidseitigen Messungen bei mehreren Patienten mit congenitalem Hörverlust ipsilateral kürzere Latenzen als kontralateral. Fujiki [Fujiki et al. 1998] berichtete ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit länger als 3 Monaten bestehender einseitiger Ertaubung (Abnahme der interhemisphärischen Latenzdifferenz). Möglicherweise ist dieser Unterschied ebenfalls in einer kontralateralen Latenzverzögerung begründet. So kann die zeitliche Führung der Reiz-ipsilateralen Hemisphäre bei der parallelen Signalverarbeitung auch allein relativ durch die kontralaterale Latenzverzögerung bedingt sein. Sie muß nicht unbedingt Ausdruck einer corticalen Reorganisation sein.

Als Ursache der Latenzverzögerung selbst kommt einerseits eine aufsteigende neuronale Degeneration von Hörbahnfasern in Betracht. Zum anderen könnte eine Störung der zeitlichen Feinabstimmung bei der parallelen Signalverarbeitung beispielsweise auch aus einer eingeschränkten Fähigkeit zur Merkmalsextraktion und Musterinterpretation resultieren.

5.1.3 Dauern und Amplituden

Ausgehend von der Beobachtung, daß die M100-Welle eine verschieden lange zeitliche Ausdehnung haben kann, wurde der Versuch unternommen, diese Dauer als Vergleichsgröße zu erfassen. Bei evozierten Potentialen wird dies in der Regel bewerkstelligt, indem die Interpeak-Latenz zwischen aufeinanderfolgenden Potentialextrema eines Kanals vermessen wird. Da bei den vorliegenden Messungen die Auswahl eines Kanals nur willkürlich erfolgen kann, wurde alternativ die Wellenform der MGFP zur Bestimmung der Wellendauer herangezogen. Die Dauer wurde definiert als Latenzdifferenz zwischen den Minima vor (Beginn) und nach (Ende) dem Peak der M100. Da die MGFP abhängig ist von der genauen Positionierung des Sensor-Arrays und von der Definition der Nulllinie, stellt diese Methode eine Annäherung an das Problem dar, bei

der die Dauer der Summenaktivierung des temporalen Cortex unter dem Sensorareal verglichen wird.

In der Kontrollgruppe betrug die Dauer der M100 ca. 70ms. Dabei war der Wert für die rechte Hemisphäre durchschnittlich ca. 10ms länger als für die linke. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Beim Vergleich der Dauer der M100 auf den Ton des kombinierter Stimulus versus auf den reinen Ton-Stimulus liegt eine signifikante Differenz vor: Töne vor Worten evozierten ca. 15ms längere M100-Wellen als Töne allein. Bei kombinierter Stimulation sind auch die Amplituden tendentiell größer. Dieser Effekt kann verschiedenen Faktoren zugeschrieben werden, darunter das längere ISI [Mäkelä et al. 1993]. Ein höheres Aufmerksamkeitsniveau führt auch zu größeren M100-Amplituden [Fujiwara et al. 1998], die zumeist mit einer längeren Dauer korrelieren. Andererseits dürfte die Aufmerksamkeit in der Regel auf das dem Ton folgende, stets wechselnde Wort gerichtet gewesen sein. Somit erlangt der Ton die Funktion eines ankündigenden Reizes wie im Paradigma für die CNV. Die Wort-Reize bewirken außerdem eine Dishabituation in der Gesamtheit der Reizserie und damit eine verminderte Amplitudenreduktion [Weinberger 1998; Lü et al. 1992]. Die längere Dauer der M100 ist wahrscheinlich an die höhere Amplitude gekoppelt.

Die Befunde bei den Patienten sind hinsichtlich der M100-Dauer schwer systematisierbar. Bei vorausgegangenem Hörsturz findet man meist eine längere Dauer kontralateral zum betroffenen Ohr. Verlängerte Dauern wurden auch bei länger vorbestehenden Hörminderungen im mittleren und hohen Frequenzbereich korrespondierend mit den entsprechenden Stimulusfrequenzen beobachtet. Jedoch gab es auch Fälle mit unbeeinträchtigter oder sogar eindeutig verkürzter Dauer der M100 sowohl kontralateral als auch ipsilateral zum betroffenen Ohr.

Möglicherweise gibt es unterschiedliche Reaktionsweisen des zentralauditiven Systems auf gestörten peripheren Input insofern,

- daß die Analyse des Schallreizes eine längeranhaltende Bereitstellung der neuronalen Repräsentation des Schallereignisses im primär auditiven Cortex erfordern könnte für den Zugriff auf bzw. die Rückmeldung von nachgeschalteten Strukturen, oder
- daß die Funktion der primären Rindenzentren so beeinträchtigt sein könnte, daß sich eine zeitlich eng gefaßte Komponente nicht mehr deutlich aus dem Rauschen herausheben würde.

Insbesondere für den zweiten Punkt erscheint es von Interesse, daß die M100 korrespondierend zu Frequenzbereich, Lateralität und Progredienz des Hörverlustes bei der Mehrzahl der Patienten deutlich weniger klar evozierbar und vom Rauschniveau abgrenzbar war. Die Wellenformen der MGFP waren oft mehrgipflig, breit und flach, das zugehörige Magnetfeldmuster nicht mehr klar dipolar strukturiert. Man kann dies als Hinweis dafür werten, daß bei Vorliegen einer

sensorineuralen Hörstörung die Synchronizität bzw. die effektive zeitliche Abstimmung der zentralen Schallanalyse gestört ist und mehrere Zentren aus einem cortical weiter ausgebreiteten Areal in die Verarbeitung der Reize involviert werden müssen. Bereits bei Normalhörigen ist ein überlagernder Beitrag von neuronalen Quellen außerhalb des Temporallappens im Latenzbereich der M100 bekannt [Picton et al. 1999; Lü et al. 1992], so z.B. aus dem Frontallappen und aus motorischen Rindenarealen. Eine Vielzahl zentraler Leistungen münden in endogene Komponenten der M100-Welle, wie Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeit, Vigilanz, Lernen, Erkennen von Reizbedeutung und Detektion von Reizveränderungen, Habituation u.a.m. Liegt eine Störung der sensorischen Afferenz vor, so wird es denkbar, daß die Integration dieser zentralen Leistungen verzögert, verlängert oder defizient sein kann.

Ein mehrfach bei Patienten beobachteter Befund war, daß die M100 nach kombinierter Ton-Wort-Stimulation stark, nach reiner Ton-Stimulation aber kaum oder gar nicht evozierbar war. Dies ist wahrscheinlich durch ISI- und aufmerksamkeitsbedingte Amplitudenunterschiede zu erklären, die geringer ausgeprägt auch bei Probanden vorhanden waren.

Durch Split-half-Analysen und wiederholte Messungen bei identischen Bedingungen fiel bei bestimmten Patienten auf, daß Latenz, Dauer und Amplituden der CAEFs innerhalb einer Sitzung unter Umständen erheblich variieren können. Im Gegensatz dazu stehen Daten aus Publikationen, die eine sehr genaue Replikabilität von MEG-Messungen auch beim auditiven System beschreiben [Virtanen et al. 1998; Lütkenhöner 1998; Weiss et al. 1997]. Ein unterschiedliches Design der Untersuchungen kommt zur Erklärung natürlich in Frage. Trotzdem ist auch an eine mögliche erhöhte Veränderlichkeit der genannten Größen in enger zeitlicher Beziehung zu Hörstörungen zu denken. Es sollten deshalb für weiterführende Untersuchungen Retests und Split-half-Analysen routinemäßig einbezogen werden.

Um das Verhalten der M100-Dauer bei Hörstörungen genauer zu erfassen, muß sie mit der Amplitude ins Verhältnis gesetzt werden. Der Vergleich von Amplituden setzt aber eine hohe Replikabilität innerhalb einer und über mehrere Messungen voraus. Das bereitet besonders dann Schwierigkeiten, wenn der Cryostat häufig umpositioniert werden muß.

Bei einigen Patienten fanden sich auffallend hohe Amplituden der CAEFs. Für die regelrechte Reizverarbeitung bei Hörstörungen könnte ein „erhöhter Aufwand“ an corticaler Aktivität notwendig sein. Möglicherweise weist dieser Befund aber auch auf eine corticale Disinhibition hin. Beispielsweise in [Gerken 1993], [Emmerich 1994; Gerken et al. 1986] werden erhöhte Amplituden in Ableitungen vom auditiven Cortex und vom Hippocampus bei Meerschweinchen und Kaninchen bei Cochleaschäden berichtet. Die bedeutende Funktion von inhibitorischen

Prozessen bei der zentralen Schallanalyse wird klar, wenn man Leistungen wie selektive Merkmalsextraktion oder die Unterdrückung motorischer Reaktionen betrachtet.

5.2 Zu den Ergebnissen der Auswertung im Ortsbereich

5.2.1 Kontrollgruppe

5.2.1.1 Dipollokalisierungen

Die Dipollokalisierungen der M100 der Kontrollgruppe lagen ausnahmslos im primären und sekundären auditiven Cortex (Brodmann-Areale 41 und 42) im Bereich der Heschl-Querwindungen und/oder des Planum temporale. Der Mittelwert der Gruppe für den Abstand zum Heschl-Sulcus beträgt ca. 8mm. Das Konfidenzintervall für diesen Mittelwert beträgt 1,3mm ($p=0.95$). Bei einer Standardabweichung von ca. 5mm streuen die Lokalisationen in Entfernungen bis ca. 13mm vom Heschl-Sulcus. Die Dipole liegen in craniocaudaler Richtung im Durchschnitt ca. 2mm caudal des Sulcusbodens, in der Ausdehnung der Axialebene durchschnittlich ca. 4mm posterolateral des Heschl-Sulcus. Die Tiefe der Dipollokalisierungen gemessen vom lateralen Sulcus-Ende beträgt durchschnittlich 21mm ($SD=5mm$).

Es zeigten sich geringe Seitenunterschiede: die rechtstemporal abgeleitete M100 lag durchschnittlich 3mm weiter caudal und 4mm weiter vom lateralen Sulcus-Ende entfernt als die linke. Statistisch ist der Unterschied in craniocaudaler Richtung nicht signifikant, der Unterschied in der lateralen Ausdehnung ist signifikant ($p=0,04$). In Abhängigkeit von der Stimulusfrequenz waren bei der Entfernung der Dipole vom Heschl-Sulcus oder in einer ihrer Dimensionen keine systematischen Unterschiede zu beobachten.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Daten aus einer Vielzahl von Publikationen: So fanden Reite [Reite et al. 1994] und Hari [Hari 1994] Quellen, die Planum temporale und die Heschl-Windungen einbeziehen, in [Zouridakis et al. 1998] werden mehrere nahe beieinanderliegende Quellen im Boden der Sylvi-Furche, in [Fujiwara et al. 1998] Quellen im Planum temporale beschrieben ohne signifikante Ortsabweichung bei Beachtung der Stimuli. Weitere gleichlautende Ergebnisse bei [Picton et al. 1999; Papanicolaou et al. 1990; Jacobson et al. 1993; Siedenberg et al. 1996; Virtanen et al. 1998].

5.2.1.2 Cortex-Asymmetrie

Hinsichtlich des Einflusses der individuellen morphologischen Asymmetrie der auditiven corticalen Strukturen ergaben sich überraschende Erkenntnisse. In zahlreichen Studien (u.a. [Musiek 1986; Musiek und Reeves 1990]) wurde nachgewiesen, daß das Planum temporale, die Fissura Sylvii und die Gyri transversi Heschli in der normalen Population linkshemisphärisch größere Ausmaße haben als rechts. [Nakasato et al. 1994] schlußfolgerten daraus, daß morphologische Asymmetrie und funktionelle Asymmetrie der M100 miteinander korrelieren. Sie bezogen die M100-Lokalisationen deshalb in ihrer craniocaudalen Dimension auf das Niveau des Planum temporale und fanden eine Streuung, die nach der Korrektur nur noch $< 2,5\text{mm}$ um dieses Niveau betrug. Außerdem beobachteten sie die M100 der linken Hemisphäre 6mm posterior verglichen mit der rechten Seite. Dieser Unterschied wurde jedoch auf die äußeren präauriculären Punkte bezogen und nicht auf corticale Landmarken. Ähnliche Ergebnisse fand Mäkelä [Mäkelä et al. 1993]. In [Ohtomo et al. 1997] bezogen die Autoren die M100-Lokalisation auf eine andere corticale Landmarke: den Kreuzungspunkt zwischen Sulcus centralis und Sylvi'scher Fissur. Sie fanden, daß auch dieser Bezugspunkt linkshemisphärisch ca. 4mm weiter posterior liegt als rechts. Die M100 lokalisierte sich gemessen an äußeren Landmarken links 9mm posterior zu rechts. Bezogen auf die Cortexmorphologie in Form der o.b. Kreuzungspunkte betrug der Seitenunterschied nur noch 5mm.

In den hier analysierten Daten fanden sich die M100-Dipole rechtshemisphärisch 4mm weiter vom lateralen Ende des Heschl-Sulcus entfernt als links. Unter der Voraussetzung, daß der Sulcus beidseits mit etwa dem gleichen Winkel zum Interhemisphärenspalt von anterolateral nach posteromedial verläuft, kämen die Dipole also rechts auch weiter posterior zu liegen als links. Dieser Kontrast zu den Ergebnissen in der Literatur kann dadurch erklärt werden,

- daß der rechte Heschl-Sulcus auf den Interhemisphärenspalt bezogen meist ca. 10mm weiter anterior verläuft als der linke und,
- daß der Winkel zum Interhemisphärenspalt selten seitengleich ist.

Aus dem größeren Ausmaß des linksseitigen auditiven Cortex allein kann die funktionelle Asymmetrie der M100 also nicht begründet werden, denn das größere linke Planum temporale liegt offenbar insgesamt weiter posterior als das rechte. Die visuell vergleichende Analyse der MRT-3D-Rekonstruktionen der Temporallappen bestätigte diese Tendenz. Das Problem sollte in weiterführenden Untersuchungen bei einer größeren Anzahl von Testpersonen geklärt werden. Dabei muß die Beziehung äußerer und corticaler Landmarken zueinander im Mittelpunkt stehen.

In diesem Zusammenhang erwies sich das für diese Studie geschaffene neue corticale Bezugssystem (Anfangs- und Endpunkt des Heschl-Sulcus als Landmarken) als gut geeignet für die Korrektur des Einflusses der corticalen Asymmetrie auf die M100-Lokalisation. Der enge Streubereich der M100-Dipole um den Heschl-Sulcus und die geringen Seitendifferenzen bestätigen das.

5.2.1.3 Tonotopie - Tonochronie

Von Pantev [Pantev et al. 1996c, a] konnte eine tonotope Repräsentation von Stimulusfrequenzen in ihrer MEG-Dipolquellenlokalisierung im auditiven Cortex nachgewiesen werden. In [Mühlnickel et al. 1998] wird auf dieser Basis ein auditorisches Phantom-Phänomen bei Tinnitus beschrieben.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine entsprechende Tonotopie nur ansatzweise in wenigen Fällen beobachtet. Offenbar ist der Effekt nur unter Verwendung eines speziellen Stimulationsparadigmas darstellbar. So verwendeten Pantev et al. Stady-State-Felder und eine randomisierte Anordnung der Stimuli unterschiedlicher Tonhöhen. Bei der für diese Arbeit verwendeten Methode hatte dagegen eine Testreizserie stets 128 Töne der gleichen Frequenz. Dadurch richtet sich die Aufmerksamkeit des Probanden nach kurzer Zeit unwillkürlich auf andere Stimuluseigenschaften als die unveränderliche Frequenz.

In [Roberts und Poeppel 1996; Stufflebeam et al. 1998] wurde keine corticale Tonotopie gefunden. Es konnte aber eine hyperbolische Abhängigkeit der M100-Latenz von der Stimulus-Frequenz gezeigt werden. So wird in der zeitlichen Charakteristik der M100 auch Frequenzinformation transportiert. Man könnte dies als Tonochronie bezeichnen. Dieser Effekt zeigte sich auch in den Daten der vorliegenden Untersuchung: Bei Stimulusfrequenzen um 1kHz sind die Latenzen minimal, höhere und tiefere Stimuli bewirken längere Latenzen der M100.

5.2.2 Patienten

Bei allen 10 untersuchten Patienten konnten bezüglich der Quellenlokalisationen der M100 Veränderungen gefunden werden, für die eine ursächliche Beziehung zur sensorineuralen Hörstörung wahrscheinlich ist. Das Spektrum der Veränderungen ist sehr weitgefächert, so daß bei der geringen Größe und Heterogenität der Patientengruppe eine Zuordnung von einzelnen Veränderungen zu einer bestimmten Pathogenese noch nicht möglich ist. Zentrales Anliegen bei der Auswahl der Patienten war es auch nicht, eine homogene Gruppe zusammenzustellen. Vielmehr sollten orientierende Erkenntnisse zu verschiedenen Typen sensorineuraler Hörschädigungen gewonnen werden.

Häufig wies die M100 trotz subjektiv deutlich überschwelliger Hörempfindung des Patienten im hörgeminderten Frequenzbereich so geringe Amplituden auf, daß eine Dipollokalisierung wegen des zu niedrigen Signal-Rausch-Verhältnisses nicht möglich war.

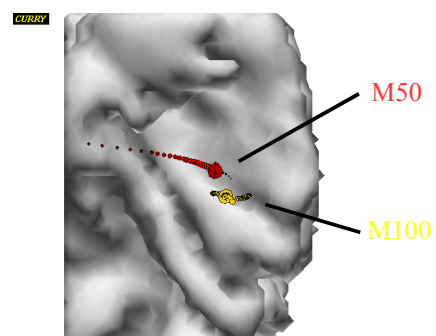
Bei 8 von 10 Patienten fielen Abweichungen der Dipollokalisierungen gegenüber der Kontrollgruppe auf. 5 Patienten hatten rechtshemisphärische Lokalisationen deutlich anterior des 1. Heschl-Gyrus. Die Dipole lagen dann meist in Strukturen, die der Inselregion bzw. dem frontalen oder parietalen Operculum insulae zuzuordnen sind.

Bezüglich der craniocaudalen Ausdehnung waren die Seitenverhältnisse der Dipollokalisierungen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 4 Patienten umgekehrt, sodaß die rechtsseitigen Lokalisationen cranial des auditiven Cortex zu finden waren.

In diesen Fällen mit extratemporalen Dipollokalisierungen reicht natürlich das Modell einer dominanten Quelle im auditiven Koniocortex allein nicht zur Erklärung aus. Obwohl für die Lokalisationen eine hohe Feldaufklärung beim Einzeldipolmodell bestand, muß man von der Aktivierung mehrerer, zeitlich und eventuell auch örtlich überlagernder Quellen im Latenzbereich der M100 ausgehen [Picton et al. 1999; Lü et al. 1992; Kraus und McGee 1993]. Für deren Sitz kämen vorrangig Strukturen im medialen Frontal- und Parietallappen bzw. in der Inselregion in Betracht.

Gegen eine räumlich eng begrenzte Lokalisation der an der M100 bei Hörgestörten beteiligten Generatoren spricht auch die Tendenz, daß Dipollokalisierungen häufig einen größeren örtlichen Streubereich aufwiesen als in der Kontrollgruppe (5 von 10 Patienten). Die Zahl vergleichbarer Messungen war aber variabel und zu gering, um diese Streubereiche zu definieren. **Abb.5.1** illustriert wie auch in [Zouridakis et al. 1998] beschrieben, daß eine Dipollösung im Zeitverlauf der M100 in extremen Fällen einen Bereich von mehreren Zentimetern überstreicht.

Abb.5.1: Dipol-Traces zur Darstellung des räumlichen Bereiches, der im Zeitverlauf der Wellen M50 und M100 durch einen Dipol überstrichen werden kann. Die großen Pfeile markieren die Dipollösung des Wellen-Peaks. Projektion auf das linke Planum temporale von superior.



Dadurch wird klar, daß einerseits die Definition des Zeitintervalls und der Peak-Latenz für die Dipolrechnung und andererseits die starke Deformierung der M100-Wellenformen, wie sie bei

Hörgestörten zu beobachten war, einen erheblichen Einfluß auf die Lokalisationslösung haben muß.

Möglicherweise ist die der M100 zugrundeliegende neuronale Aktivität bei Hörverlust weniger stark durch eine Quelle dominiert. Ein örtlich-zeitliches Driften der Dipollokalisierung kann entweder erklärt werden durch die kontinuierliche Ausbreitung einer Erregung über unmittelbar benachbarte neuronale Strukturen oder, wie Moran [Moran et al. 1993] aus seinen Ergebnissen schlußfolgerte, durch das zeitlich gestaffelte Hinzutreten der Aktivität anderer örtlich stationärer Quellen. Auch die Kombination beider Möglichkeiten ist denkbar in Form eines sensiblen Zusammenspiels mehrerer räumlich-zeitlich aufeinander abgestimmter Quellen in einer parallelen und/oder sequenziellen Aktivierung. Dies erscheint auch vor dem Hintergrund des Hebb'schen Konzeptes von Zellverbänden plausibel. Für die Untersuchung zentralauditiver Störungen wäre deshalb die Integration von Current-Density-Maps mit EEG und MEG, von Analysen im Frequenzbereich [Rosburg et al. 1999; Lethelä et al. 1997; Pulvermüller 1996; Singh et al. 1994] und auch von Ergebnissen anderer Verfahren der funktionellen Bildgebung zu wünschen [Stippich et al. 1998; Wikswo et al. 1993; Wagner et al. 1998; Dieckmann et al. 1995; Baumann et al. 1995; Liu et al. 1998].

Bemerkenswert ist weiterhin die Beobachtung, daß stärkere Abweichungen der CAEF-Parameter einschließlich der Dipollokalisierungen offenbar häufig in Beziehung stehen zu der unteren Grenzfrequenz der Senke im Tonaudiogramm. So fanden sich bei 5 Patienten, bei denen CAEFs bei verschiedenen Stimulusfrequenzen abgeleitet wurden die Veränderungen nicht bei Frequenzen unterhalb des Knicks im Audiogramm, sondern nur oberhalb und waren bei der Grenzfrequenz am stärksten ausgeprägt. Die Beobachtung ist möglicherweise ein funktionell morphologischer Ausdruck der verminderten Lautheitsempfindung des Patienten in diesem Frequenzbereich.

5.2.3 Restriktionen für Dipollösungen

Ein „sauber“ dipolares Feldstärkeverteilungsmuster ist an sich ein deutlicher Hinweis darauf, daß das Feld sich mit hoher Güte durch einen **Einzelstromdipol** erklären läßt. In der Literatur sind aber vielfach mehrere an der Generierung der M100 beteiligte Komponenten beschrieben [Hoke und Hoke 1997a; Lü et al. 1992], welche sich durch ein spezielles Design der Stimulationsmethode isolieren lassen. Die Angaben darüber, ob und zu welchem Anteil die neuronalen Generatorstrukturen sich auch räumlich trennen lassen, so daß mehrere Dipole zur Erklärung herangezogen werden müßten, widersprechen sich aber.

In [Zouridakis et al. 1998] beschreiben die Autoren die regelmäßige Beteiligung einer Anzahl von Einzeldipolquellen an der M100, so daß in deren Verlauf ein Wandern der Quellenlokalisierung von posterior-medial-superior nach anterior-lateral-inferior resultieren soll. Isolierte mit einer speziellen Mapping-Technik zwei verschieden lokalisierte und orientierte Dipolquellen innerhalb der M100 Moran [Moran et al. 1993]. Fujiwara fand dagegen bei der vergleichenden Anwendung von Einzel- und Mehrdipolmodell sowie Simulationsstudien, daß eine aufmerksamkeitsbezogene Komponente der M100 örtlich nicht signifikant von der M100 auf unbeachtete Stimuli zu separieren ist [Fujiwara et al. 1998]. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen gelangte Poeppel [Poeppel et al. 1996]. In [Lütkenhöner 1998] werden anhand von Simulationsstudien starke Unterschiede der Separabilität bei Mehrdipolquellen in Abhängigkeit von Winkel, Distanz, Dipolmoment, relativer Position der Dipole im Kopfmodell und SNR beschrieben.

Wenn auch Vorsicht bei der Interpretation von Quellenlokalisationen als Einzelstromdipol angebracht ist, so wurde dieses Modell wegen des hohen Feldaufklärungswertes (i.d.R. > 90%) doch als hinreichend für Detektion von Differenzen der M100 Lokalisation zwischen Patienten und Probanden angesehen.

Eine weitere Restriktion für die Akzeptanz einer Dipollösung bestand darin, daß **der Winkel des Dipoles zur Temporallappenoberfläche** 45° nicht überschreiten sollte. Der Grund hierfür liegt in der vorrangigen Sensitivität des MEG für die Felder von tangential zur Volumenleiteroberfläche orientierten Strömen. Da aber bei der Verwendung eines realistischen Volumenleitermodells (BEM) Abweichungen von der Kugelform bestehen, kann von einer graduellen Sensitivität auch für radial orientierte Ströme ausgegangen werden. Deshalb wurde die Größe des oben beschriebenen Winkels nicht auf Null restringiert.

5.2.4 Anmerkungen zur Methodik

Die magnetenzephalographische Analyse insbesondere mit Quellenlokalisationen bei Patienten ist ein relativ komplexes Untersuchungsverfahren, das einige Fehlerquellen birgt. Zunächst muß gesagt werden, daß der Gesamtfehler der Quellenlokalisierung prinzipiell nur in einem relativ geringen Ausmaß quantitativ abschätzbar ist, da die Möglichkeit superadditiver Wechselwirkungen besteht. Einige Abschnitte des Lokalisationsalgorithmus, wie die inverse Errechnung der Dipollösung, haben nichtlineare Eigenschaften. So sind die Auswirkungen definierter Abweichungen der Ausgangsbedingungen u.U. nicht eindeutig bestimmt oder ihre Bestimmung erfordert aufwendige Simulationsstudien [Lütkenhöner 1998; Scherg 1990; Dien

1998; Kristeva-Feige et al. 1997; Schwartz et al. 1996; Braun et al. 1997]. Nicht erfaßbar sind mögliche zufällige Fehler, wie sie durch die trotz aller Sorgfalt bisweilen schwierige Handhabung der großen Datenumfänge und die Komplexität der Untersuchung zustande kommen können.

Einige **systematische Einflußgrößen** sind aber getrennt erfaßbar.

Folgende **physiologische Einflüsse** waren für das Design dieser Studie von Bedeutung:

Alter der Testperson: Insbesondere im Zeitbereich sind einige CAEF-Parameter altersabhängig. Das Altersmittel der Kontrollgruppe lag über 25 Jahre unter dem mittleren Alter der Patienten. Die Zusammenstellung einer ausreichend großen, altersbezogen vergleichbaren Kontrollgruppe ist ein häufiges Problem bei vergleichbaren Studien.

Vigilanz, Aufmerksamkeit und Attenuierung: Eine Abhängigkeit der M100-Amplituden und Latenzen wurde nachgewiesen. Die im vorliegenden Datenmaterial vorhandenen intrasessionalen Abweichungen müssen partiell auf diese Größen zurückgeführt werden. In der Regel waren die Patienten in dieser Studie aufgrund ihrer Erkrankung recht hoch zu einer aktiven Teilnahme motiviert. Daraus resultierte möglicherweise eine gesteigerte Vigilanz und Aufmerksamkeit. Mit einer möglichen Amplitudenreduktion durch Attenuierung an den Testreiz ist aber bei Probanden und Patienten gleichermaßen zu rechnen.

Intensität des Testreizes: Im schwelennahen Intensitätsbereich ist für die M100 ein Einfluß auf die Peak-Latenz beschrieben. Jedoch fanden [Stufflebeam et al. 1998], daß bei Stimulation oberhalb 30dB HL die Latenz konstant bleibt. Mit der Wahl der Stimulusintensität hoch im überschwelligem Bereich (80-90dB SPL) konnte dieser Einfluß minimiert werden. In [Pantev et al. 1989] wird bei Ableitungen der M100 Staty-state-fields hinsichtlich der Dipollokalisierungen eine Amplitopie beschrieben: mit abnehmender Intensität im Bereich von 80 bis 30 dB SPL nimmt die Tiefenlokalisierung der Dipole um ca. 1cm zu. Eine Ursache für die Tendenz zu tieferen Dipollokalisierungen bei Hörverlust kann deshalb darin vermutet werden, daß die subjektiv wahrgenommene Lautheit in Abwesenheit eines Rekrutements bei Hörverlust geringer ist.

Rauschen durch cerebrale Hintergrundaktivität: Es ist nicht sicher ausschließbar, daß das Prästimulus-Intervall, welches für die Definition des Rauschniveaus von Bedeutung ist, relevante evozierte Signalanteile enthält. Sehr späte (und deshalb in der Regel wenig kohärente) evozierte Komponenten auf die vorausgegangenen Reize können die CAEFs im relevanten Latenzbereich beeinflussen. Diese Einflüsse liegen jedoch gleichermaßen für Probanden und Patienten vor.

Augenartefakte: Der Bulbus oculi stellt aufgrund der Elektrolytverteilung seiner Bestandteile einen relativ starken und ausgedehnten elektrischen Dipol dar. Blinks sowie vertikale und horizontale Augenbewegungen während der MEG-Registrierung können in Lokalisationsabweichungen von ECDs bei der M100, besonders in medialer Richtung resultieren

[Meier et al. 1998]. Deshalb wurden in der vorliegenden Studie Trials, die im analysierten Latenzbereich durch Augenartefakte kontaminiert waren, für die Mittelung generell verworfen.

Einflüsse durch **Körperbewegungen** sind während dreier Schritte denkbar: MRT-Aufzeichnung, Digitalisierung der Landmarken- und Spulenpositionen und MEG-Messung.

1. Nach der 10-minütigen MRT-Aufzeichnung sind Bewegungen unmittelbar im Schnittbild kontrollierbar. Es hat sich gezeigt, daß keine relevanten Bewegungsartefakte beim MRT auftraten: Unschärfen im Augen-, Unterkiefer- und Kehlkopfbereich und können bei der vorliegenden Studie vernachlässigt werden, da sie die Lokalisation unwesentlich beeinflussen. Im Unterschied zum Standard-MRT wurden bei der Studie wegen möglicher Weichteilverschiebungen keine Fixationskeile in der Schläfenregion verwendet.

2. Beim der Digitalisierung der anatomischen Landmarken, die ca. 3min in Anspruch nimmt, liegt der Fehler durch Kopfbewegungen i.d.R. unter 0,5mm, stets jedoch unter 1mm. Die Werte wurden durch den Vergleich wiederholter Messungen repräsentativ ermittelt und stimmen etwa überein mit den am gleichen System erhobenen Daten in [Huonker et al. 1996; Weiss et al. 1997]. Dieser Standard setzte ein gewisses Training voraus, da die korrekte Position des Polhemus-Taststiftes, die Auswahl im MRT wieder auffindbarer Punkte am Ohr und die Körperhaltung (Kopfreklination) wesentliche Einflüsse darstellen.

3. Während der ca. 5min dauernden Perioden der MEG-Messung haben Bewegungsfehler den stärksten Einfluß auf das Lokalisationsergebnis. Vor allem Bewegungen durch die Herzaktion und die Atmung sowie durch die mitunter anstrengende Körperhaltung in Seitlage sind zu beachten. Über eine Videokamera wurde die Testperson daraufhin im Verlauf der Messung beobachtet. Durch die magnetenzephalographische Lokalisation der auf dem Kopf fixierten 5 Coilsets jeweils vor und nach der MEG-Aufzeichnung (also in ca. 5minütigen Abständen) und Subtraktion der Spulenkoordinaten wurde zusätzlich das Ausmaß der Bewegungen kontrolliert. Der Mittelwert der Positionsänderung der Spulen während einer Messung betrug 2,1mm; die Standardabweichung 1,1mm.

Technische Aspekte: Auf die Beobachtung regelmäßiger Abweichungen in der MRT-Raumabbildung und ihre Auswirkungen auf die morphologische Zuordnung des MEG wurde in **Kapitel 4.1.7**, ausführlich eingegangen. Die Ursachen sollen in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden.

Ein weiterer Einfluß, der durch Abschirmung weitgehend beherrscht wird, ist technisches Rauschen. Es wird unter anderem durch elektrische Anlagen, Bahnen und Motoren in der Umgebung, aber auch durch Temperaturschwankungen in der Nähe der Sensoren hervorgerufen. Virtanen [Virtanen et al. 1998] benennt den Anteil des Magnetometer-Rauschens am Gesamttrauschen auf 10% bei dem von ihm verwendeten System.

Signal-Rausch-Verhältnis: Je höher die SNR ist, desto geringer wird auch der Fehler bei der Dipollokalisierung und der Bestimmung der Zeitparameter der CAEFs. Entsprechend kommt der Definition des Rauschniveaus bei der Datenanalyse mit dem Curry-Programm eine wesentliche Rolle zu. Die hier erhobenen Meßdaten wurden nur dann für eine Dipollokalisierung verwendet, wenn das SNR nach Mittelwertbildung und Filterung mindestens 4 betrug. Das SNR hängt wesentlich vom Abstand zwischen Cryostat und Cortex ab. Deshalb sind die Amplituden zweier Messungen nur dann miteinander verglichen worden, wenn in der Zwischenzeit der Cryostat nicht umpositioniert wurde. Auch durch **Bandpassfilterung** können Artefakte eingetragen werden, die im Extremfall zusätzliche Wellen vortäuschen können. Um diese Fehlerquelle einzuschränken wurde ein Hann-Filter mit einem linearen Übergangsbereich von ca. $\pm 30\%$ des Grenzfrequenzwertes angewendet.

5.2.4.1 Lokalisationsgenauigkeit

Die Lokalisationsgenauigkeit der Methode kann als Reliabilität der Meßergebnisse beschrieben werden (Split-half-Analyse oder Re-Test-Analyse). Sie wurde anhand der inneren Konsistenz der Bestimmung von Peak-Latenz, Dauer und Lokalisation der M100 bei einer Stichprobe ($N=6$) untersucht (Split-half-Analyse; s. **Kapitel 4.1.3** und **4.1.5**). Die Peak-Latenzen weisen eine Standardabweichung von 2,7ms (Probanden) bzw. 7,3ms (Patienten) auf. Die Dauer streut mit 6,1ms bzw. 8,7ms. Die Dipollokalisierungen zeigen mittlere Abweichungen von 6mm. Diesem Test liegt jeweils nur die halbe Trialanzahl zugrunde. Bei der tatsächlichen Untersuchung (mit allen Trials) ist wegen der besseren SNR von niedrigeren Abweichungswerten auszugehen.

Ein genaues Konfidenzvolumen für Dipollokalisierungen anzugeben ist aufgrund der Nichtlinearität der Lokalisierungsmethode (inverses Problem) problematisch. Das Konfidenzintervall ist in den 3 Raumdimensionen unterschiedlich und u.a. abhängig von der Tiefenlokalisierung des Dipols und der Sensorposition. Die beste Annäherung bietet die Monte-Carlo-Simulation (vgl. [Singh et al. 1997; Liu et al. 1998; Mosher et al. 1993]). Sie konnte aufgrund des hohen Aufwandes bei dieser Studie jedoch nicht durchgeführt werden.

In [Rosburg et al. 1996] wurde die Reliabilität von Lokalisationen des Movement-Evoked Field (MEF1) am gleichen System geprüft. Sie fanden, daß eine Dipollokalisierung statistisch erst bei einem Abstand der Dipole $\geq 14\text{mm}$ als von einer zweiten verschieden angesehen werden kann. Wird ein Retest durchgeführt, sinkt der Distanzwert auf $\geq 10\text{mm}$. Das Ergebnis beruht jedoch auf einem anderen Paradigma und erlaubt deshalb nur einen grob orientierten Vergleich.

[Virtanen et al. 1998] untersuchten die Reliabilität der M100 und erreichten mit einem 122-kanaligen Ganzkopfsystem sehr geringe Standardabweichungen: 2mm bei den

Dipollokalisierungen, 2,3ms bei den Latenzen und 23,1% bei den Amplituden (innerhalb einer Sitzung jeweils noch etwas geringere Werte).

5.3 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Die steigende Inzidenz von Schwerhörigkeit einerseits und die neuen operations- und computertechnischen Möglichkeiten bei der rehabilitativen Versorgung vom Schwerhörigen andererseits stellen eine Herausforderung an die Erforschung der Pathophysiologie zentral bedingter Leistungsminderungen beim Hören dar. In der Magnetenzephalographie wird der auditive Sinneskanal seit ca.10 Jahren für die funktionelle Abbildung corticaler neuronaler Aktivität bei höheren zentralen Reizverarbeitungsmechanismen (wie bei Gedächtnis- oder Sprachprozessen) genutzt, ohne daß gesicherte Erkenntnisse zum Einfluß eines sensorineuralen Hörverlustes auf das MEG vorliegen. Ziel der vorgelegten Arbeit ist, solche Einflüsse anhand der Corticalen Auditorisch Evozierten Magnetfelder (CAEFs) und speziell der Komponente M100 zu beschreiben. Die Analyse der CAEFs im Latenzbereich zwischen 40 und 300ms nach Stimulation erwies sich für die Beschreibung von Auswirkungen sensorineuraler Hörstörungen auf das zentrale auditive System als geeignet. Zusammenfassend können beim gegenwärtigen Stand der Untersuchungsmethodik folgende Merkmalsänderungen der CAEFs als audiologische Indikatoren für zentralauditive Defizite angesehen werden:

- Peak-Latenz-Verzögerung der M100
- erhöhte Dauer bzw. erhöhtes Verhältnis aus Dauer und Amplitude der M100
- Fehlen der Wellen M160 und M250
- erhöhte räumliche Streuung der Dipollokalisierungen der M100
- erhöhte Distanz der Dipollokalisierungen vom Heschl-Sulcus.

Diese Veränderungen kommen meist in Kombinationen vor, sind aber nicht konsistent mit Hörverlust assoziiert. Für routinemäßige Anwendungen in der Audiologie bedarf das hier angewendete Paradigma noch weiterer Ausreifung und kann deshalb derzeit nur ergänzend eingesetzt werden. Die Veränderungen sind akzentuiert bei Stimulation nahe und oberhalb der unteren Grenzfrequenz einer Senke im Tonaudiogramm. Für den Gruppenvergleich von

Quellenlokalisationen wurde ein corticales Bezugssystem mit dem Heschl-Sulcus als Landmarke entwickelt, welches Verzerrungen durch morphologische Asymmetrien kompensiert.

Sollen Störungen spezieller Leistungen des zentralen auditiven Systems beispielsweise anhand von Untersuchungen der MMN, der P300 oder der N400 analysiert werden, so muß in Rechnung gestellt werden, daß bereits die relativ frühlatente M100 bei sensorineuralen Hörstörungen beeinträchtigt ist.

Besonders im Hinblick auf die **Ausgestaltung weiterführender Untersuchungen** sollten folgende Punkte beachtet werden:

- Es bedarf größerer Patienten- und Probandengruppen, um die Erkenntnisse hinreichend statistisch zu sichern.
- Es sollte ein matching der Gruppen nach dem Alter erfolgen.
- Es sollte routinemäßig die Reliabilität / innere Konsistenz der Meßdaten geprüft und die Zahl der Messungen dafür optimiert werden.
- Die zeitliche Beziehung akuter audiologischer Veränderungen einschließlich der Parameter eines Tinnitus zur MEG- Messung muß genauer definiert werden.
- Die Stimulus-Sequenzen sollten kompakter gestaltet werden, um eine mehrdimensionale Analyse zu ermöglichen und den Einfluß von Attenuierung, Aufmerksamkeit- und Vigilanzschwankungen zu minimieren und zu kontrollieren.
- Dazu sollten ISI und Reihenfolge der Darbietung von Tönen verschiedener Frequenz und von Worten randomisiert werden.
- Eine verhaltenspsychologische Erweiterung des Paradigmas sollte es ermöglichen, spezifische zentralauditive Leistungen wie Hörgedächtnis, Seitenpräferenz, binaurale Fusion, selektive Aufmerksamkeit, Unterschiedsdetektion oder Merkmale der Spracherkennung zu erfassen.
- Analysen der Stromdichteverteilungen sollten einbezogen werden.
- Für die Analyse verteilter Quellen wäre die Anwendung eines MEG-Ganzkopfsystems und die Kombination der Methode mit der funktionellen Kernspintomographie wünschenswert.

Literaturverzeichnis

- 1 Alcaini M, Giard MH, Thévenet M, Pernier J (1994) Two separate frontal components in the N1 wave of the human auditory evoked response. *Psychophysiology* 31:611-615
- 2 Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B (1996) Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroenceph Clin Neurophys* 99:458-472
- 3 Anderer P, Pasqual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B (1998) Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Electroenceph Clin Neurophys* 108:160-174
- 4 Andrä W, Nowak H (eds) (1998) *Magnetism in Medicine: A Handbook*, 1st edn. Wiley-VCH, Berlin, Weinheim, NY
- 5 Arthur DL, Lewis PS, Medwick PA, Flynn ER (1991) A neuromagnetic study of selective auditory attention. *Electroenceph Clin Neurophys* 78:348-360
- 6 Balish M, Muratore R (1990) The inverse problem in electroencephalography and magnetoencephalography. *Adv Neurol* 54:79-88
- 7 Baumann SB, Noll DC, Kondziolka DS, Schneider W, Nichols TE, Mintun MA, Lewine JD, Yonas H, Orrison WJ, Scabassi RJ (1995) Comparison of Functional Magnetic Resonance Imaging with Positron Emission Tomography and Magnetoencephalography to Identify the Motor Cortex in a Patient with an Arteriovenous Malformation. *J Image Guid Surg* 1:191-197
- 8 Boenninghaus HG, Lenarz T (eds) (1993) *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*, 9th edn. Springer-Lehrbuch, Berlin, Heidelberg, NY
- 9 Braun C, Kaiser S, Kincses WE, Elbert T (1997) Confidence Interval of Single Dipole Locations Based on EEG Data. *Brain Top* 10:31-39
- 10 Brown WS, Marsh JT, LaRue A (1983) Exponential Electrophysiological Aging: P3 Latency. *Electroenceph Clin Neurophys* 55:277-285
- 11 Chambers RD (1992) Differential age effects for components of the adult auditory middle latency response. *HearRes* 58:123-131
- 12 Dieckmann V, Becker W, Grözingen B, Jürgens R, Westphal K-P, Kornhuber HH (1995) Localization of focal epileptic activity with a simultaneous EEG and MEG model. In: Baumgartner C (ed) *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. Elsevier,
- 13 Dien J (1998) Addressing Misallocation of Variance in Principal Components Analysis of Event-Related Potentials. *Brain Top* 11:43-55
- 14 Dieroff HG (ed) (1994) *Lärmschwerhörigkeit*, 3rd edn. Urban & Fischer,
- 15 Duffy FH, McNulty GB, Waber DP (1999) Auditory evoked responses to single tones and closely spaced tone pairs in children grouped by reading or matrices abilities. *Clin Electroencephalogr* 30:84-93
- 16 Emmerich E (1994) Einfluß von Impulsschallbelastung auf akustisch evozierte Potentiale abgeleitet vom wachen Kaninchen. Dissertation Dr.rer.nat., FSU Jena.
- 17 Eulitz C, Diesch E, Pantev C, Hampson S, Elbert T (1995) Magnetic and Electric Brain Activity Evoked by the Processing of Tone and Vowel Stimuli. *The Journal of Neuroscience* 15:2748-2755
- 18 Frot M, Mauguier F (1999) Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure (SII area) in humans. *Cereb Cortex* 9:854-863
- 19 Fujiki N, Shiomi Y, Nagamine T, Shiomi Y, Hirano S, Honjo I, Shibasaki H (1998) Influence of unilateral deafness on auditory evoked magnetic field. *NeuroReport* 9:3129-3133
- 20 Fujiwara N, Nagamine T, Imai M, Tanaka T, Shibasaki H (1998) Role of primary auditory cortex in auditory selective attention studied by whole-head neuromagnetometer. *Cog Brain Res* 7:99-109
- 21 Gerken GM (1993) Alteration of central auditory processing of brief stimuli: A review and a neural model. *JAcoustSocAm* 93:2038-2049
- 22 Gerken GM, Simhadri-Sumithra R, Bhat KHV (1986) Increase in central auditory responsiveness during continuous tone stimulation or following hearing loss. In: Salvi RL, Henderson D, Hamernik RP, Coletti V (eds) *Basic and Applied Aspects of Noise-Induced Hearing Loss*. Plenum, NY
- 23 Hajek M, Huonker R, Boehle C, Volz HP, Nowak H, Sauer H (1997) Abnormalities of Auditory Evoked Magnetic Fields and Structural Changes in the Left Hemisphere of Male Schizophrenics - A Magnetoencephalographic-Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* 42:609-616
- 24 Hari R (1994) Human cortical functions revealed by magnetoencephalography. In: Bloom F (ed) *Progress in Brain Research*, vol 100. Elsevier Science,
- 25 Hielscher, Jörg (eds) (1993) *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis*, 3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg
- 26 Hoke M, Hoke ES (eds) (1997) *Wandel in Diagnostik und Therapie: Auditorische reiz- und ereigniskorrelierte Potentiale und Magnetfelder in der audiologischen Diagnostik*. Springer,
- 27 Hoke M, Feldmann H, Pantev C, Lütkenhöner B, Lehnertz K, Kumpf W (1995) Objective Evidence Of Tinnitus In Auditory Evoked Magnetic Fields. In: Williamson SJ et al. (eds) *Advances in Biomagnetism*. Plenum Press, NY

- 28 Huonker R, Nowak H, Rzanny R, Rieke K (1996) Combined 3D neuromagnetic imaging and MRI-scan. *Electroenceph Clin Neurophys* 81(Suppl. 47):284-298 (In: Visualization of information processing in the human brain; Okada, Y C; Ogawa, S)
- 29 Imada T, Watanabe M, Mashiko T, Kawakatsu M, Kotani M (1997) The silent period between sounds has a stronger effect than the intersimulus interval on auditory evoked magnetic fields. *Electroenceph Clin Neurophys* 102:37-45
- 30 Iramina K, Ueno S (1995) Source estimation of the auditory evoked responses during sleep using magnetic field measurements. In: Baumgartner C et al. (eds) *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. Elsevier Science, IOS Press,
- 31 Jacobson GP, Ahmad BK, Moran J, Newmann CW, Wharton J, Tepley N (1992) Occurrence of Auditory Evoked Field (AEF) N1m and P1m Components in a Sample of Normal Subjects. *Ear Hear* 13:387-395
- 32 Jacobson GP, Tepley N, Peterson EL, Newman CW, Ahmad BK, Kanna I, Moran J, Wharton J (1993) Reexamination of Gender Differences in the Source Location of N1m. *J Am Acad Audiol* 4:69-75
- 33 Kahle W, Leonhardt H, Platzer W (eds) (1986) *Taschenatlas der Anatomie*, 5th edn, vol 3. Thieme DTV, Stuttgart, NY
- 34 Kiebel SJ, Poline JB, Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ (1999) Robust smoothness estimation in Statistical Parametric Maps using Standardized Residuals from the Genral Linear Model. *Neuroimage* 10:756-766
- 35 Kollmeier B, Peissig J (1990) Speech intelligibility enhancement by interaural magnification. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 469:215-223
- 36 Kraus N, McGee T (1992) Electrophysiology of the Human Aditory System. In: Popper A, Fay R (eds) *The Mammalian Auditory System: Neurophysiology*, vol II. Springer,
- 37 Kraus N, McGee T (1993) Clinical Implications of Primary and Nonprimary Pathway Contributions to the Middle Latency Response Generating System. *Ear Hear* 14/1:36-48
- 38 Kristeva-Feige R, Grimm C, Huppertz HJ, Otte M, Schreiber A, Jäger D, Feige B, Büchert M, Hennig J, Mergner T, Lücking CH (1997) Reproducibility and validity of electric source localisation with high-resolution electroencephalography. *Electroenceph Clin Neurophys* 103:652-660
- 39 Kuriki S, Nogai T, Hirata Y (1995) Cortical sources of middle latency responses of auditory evoked magnetic field. *HearRes* 92:47-51
- 40 Lethelä L, Salmelin R, Hari R (1997) Evidence for reactive magnetic 10-Hz rhythm in the human auditory cortex. *Neuroscience Letters* 222:111-114
- 41 Liu AK, Belliveau JW, Dale AM (1998) Spatiotemporal imaging of human brain activity using functional MRI constrained magnetoencephalography data: Monte Carlo simulations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:8945-8950
- 42 Lopes da Silva FH (1998) How the topology of brain areass affects the characteristics of locally generated field potentials (EPs, EEG). *Brain Top* 11:73 (proceedings to ISBET 98)
- 43 Lü ZL, Williamson SJ, Kaufman L (1992) Human auditory and association cortex have differing lifetimes for activation traces. *Brain Research* 572:236-241
- 44 Lütkenhöner B (1998) Dipole Separability in a Neuromagnetic Source Analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 45:572-581
- 45 Mäkelä JP (1993) Auditory evoked magnetic fields in stroke. *Physiol Meas* 14:A51-A54
- 46 Mäkelä JP, Hari R (1992) Neuromagnetic auditory evoked responses after a stroke in the right temporal lobe. *NeuroReport* 3:94-96
- 47 Mäkelä JP, Ahonen A, Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Kajola M, Knuutila J, Lounasmaa OV, McEvoy L, Salmelin R, Salonen O, Sams M, Simola J, Tesche C, Vasama JP (1993) Functional Differences Between Auditory Cortices of the Two Hemispheres Revealed by Whole-Head Neuromagnetic Recordings. *Human Brain Mapping* 1:48-56
- 48 Meier T, Rosburg T, Arnold M, Kreitschmann-Andermahr I, Sauer H, Nowak H, Witte H (1998) Quantification and rejection of ocular artifacts in auditory evoked fields in schizophrenics. *Electroenceph Clin Neurophys* 108:526-535
- 49 Moran JE, Tepley N, Jacobson GP, Barkley GL (1993) Evidence for Multiple Generators in Evoked Responses Using Finite Difference Field Mapping: Auditory Evoked Fields. *Brain Top* 5:229-240
- 50 Mosher JC, Spencer ME, Leahy RM, Levis PS (1993) Error bounds for EEG and MEG dipole source localization. *Electroenceph Clin Neurophys* 86:303-321
- 51 Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:10340-10343
- 52 Musiek FE (1986) *Neuroanatomy, Neurophysiology and central auditory assessment. Part II: the cerebrum*. *Ear Hear* 7:283-294
- 53 Musiek FE, Reeves AG (1990) Asymmetries of the Auditory Areas of the Cerebrum. *J Am Acad Audiol* 1:240-245
- 54 Nakasato N, Fujita S, Seki K, Kawamura T, Matani A, Tamura I, Fujiwara S, Yoshimoto T (1994) Functional localization of bilateral auditory cortices using an MRI-linked whole head magnetoencephalography (MEG) system. *Electroenceph Clin Neurophys* 94:183-190
- 55 Nakasato N, Kumabe T, Kanno A, Ohtomo S, Mizoi K, Yoshimoto T (1997) Neuromagnetic evaluation of cortical auditory function in patients with temporal lobe tumors. *J Neurosurg* 86:610-618
- 56 Naumann H (ed) (1994) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*, in 3 Bänden, 2nd edn, vol Ohr. Thieme, Stuttgart

- 57 Nowak H, Andrä W (eds) (1998) *Magnetism in Medicine: A Handbook*, 1st edn. Wiley-VCH, Berlin, Weinheim, NY
- 58 Ohtomo S, Nakasato N, Kanno A, Hatanaka K, Shirane R, Mizoi K, Yoshimoto T (1997) Hemispheric asymmetry of the auditory evoked N100m response in relation to the crossing point between the central sulcus and Sylvian fissure. *Electroenceph Clin Neurophys* 000:1-7
- 59 Okada Y (1983) Neurogenesis of evoked magnetic fields. In: Williamson SJ, Romani GL, Kaufman L, Modena I (eds) *NATO ASI Series: Biomagnetism: an interdisciplinary approach*, vol 66. Plenum Press, NY
- 60 Orrison WW, Lewine JD, Sanders JA, Hartshorne MF (1995) *Functional Brain Imaging*, 1st edn. Mosby, St.Louis,MO
- 61 Paetau R, Ahonen A, Salonen O, Sams M (1995) Auditory Evoked Magnetic Fields to Tones and Pseudowords in Healthy Children and Adults. *Journal of Clinical Neurophysiology* 12:177-185
- 62 Pantev C, Hoke M, Lehnertz K, Lütkenhöner B (1989) Neuromagnetic evidence of an amplitopic organization of the human auditory cortex. *Electroenceph Clin Neurophys* 72:225-231
- 63 Pantev C, Elbert T, Roß B, Eulitz C, Terhardt E (1996a) Binaural fusion and the representation of virtual pitch in the human auditory cortex. *HearRes* 100:164-170
- 64 Pantev C, Eulitz C, Hampson S, Ross B, Roberts LE (1996b) The auditory evoked "off"response: Sources and comparison with the "on" and the "sustained"response. *Ear Hear* 17:255-265
- 65 Pantev C, Roberts LE, Elbert T, Roß B, Wienbruch C (1996c) Tonotopic organization of the sources of human auditory steady-state responses. *HearRes* 101:62-74
- 66 Papanicolaou AC, Rogers RL, Baumann S, Saydjari C, Eisenberg HM (1990) Source localization of two evoked magnetic field components using two alternative procedures. *Experimental Brain Research* 80:44-48
- 67 Pekkonen E, Huotilainen M, Virtanen J, Sinkkonen J, Rinne T, Ilmoniemi RJ, Näätänen R (1995) Age-related functional differences between auditory cortices: a whole-head MEG study. *NeuroReport* 6:1803-1806
- 68 Pekkonen E, Huotilainen M, Virtanen J, Näätänen R, Ilmoniemi RJ, Erkinjuntti T (1996) Alzheimer's disease affects parallel processing between the auditory cortices. *NeuroReport* 7:1365-1368
- 69 Pickles JO (1988) *An Introduction to the Physiology of Hearing*. Academic Press, London
- 70 Picton T, Hillyard S, Krausz H, Galambos R (1974) Human auditory evoked potentials I: Evaluation of components. *Electroenceph Clin Neurophys* 36:179-190
- 71 Picton TW, Alain C, Woods DL, Jahn MS, Scherg M, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Trujillo NJ (1999) Intracerebral sources of human auditory evoked potentials. *Audiol Neurotol* 4:64-79
- 72 Poeppel D, Yellin E, Phillips C, Roberts TP, Rowley HA, Wexler K, Marantz A (1996) Task-induced asymmetry of the auditory evoked M100 neuromagnetic field elicited by speech sounds. *Brain Res Cogn Brain Res* 4:231-242
- 73 Pulvermüller F (1996) Hebb's concept of cell assemblies and the psychophysiology of word processing. *Psychophysiology* 33:317-333
- 74 Reite M, Adams M, Simson J, Teale P, Sheeder J, Richardson D, Grabbe R (1994) Auditory M100 component 1: relationship to Heschl's gyri. *Cog Brain Res* 2:13-20
- 75 Roberts TPL, Poeppel D (1996) Latency of auditory evoked M100 as a function of tone frequency. *NeuroReport* 7:1138-1140
- 76 Roberts TPL, Ferrari P, Poeppel D (1998) Latency of evoked M100 reflects perceptual and acoustic stimulus attributes. *NeuroReport* 9:3265-3269
- 77 Rosburg T, Weiss T, Haueisen J, Nowak H, Sauer H (1996) Internal consistency of dipole localization for the human movement-evoked magnetic field component 1 (MEF 1). *Neuroscience Letters* 215:45-48
- 78 Rosburg T, Kreitschmann-Andermahr I, Emmerich E, Nowak H, Sauer H (1998) Hemispheric differences in frequency dependent dipole orientation of the human auditory evoked field component N100m. *Neuroscience Letters* 258:105-108
- 79 Rosburg T, Ugur T, Haueisen J, Kreitschmann-Andermahr I, Sauer H (1999) Enlarged gamma band response of neuromagnetic auditory evoked fields in a visually impaired subject. *NeuroReport* 10:3791-3795
- 80 Sato S, Balish M, Muratore R (1991) Principles of magnetoencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology* 8:144-156
- 81 Scherg M (1990) Fundamentals of Dipole Source Potential Analysis. In: Grandori F, Hoke M, Romani GL (eds) *Advances in Audiology*, vol 6. S. Karger, Basel
- 82 Scherg M, Picton TW (1991) Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. In: Brunia CHM et al. (eds) *Event-Related Brain Research...*, (EEG Suppl.42)
- 83 Schmidt R, Thews G (eds) (1990) *Physiologie des Menschen*, 24th edn. Springer
- 84 Schwartz D, Lemoine D, Poiseau E, Barillot C (1996) Registration of MEG/EEG Data with 3D MRI: Methodology and Precision Issues. :1-33
- 85 Shiomi Y, Nagamine T, Fujiki N, Hirano S, Naito Y, Shibasaki H, Honjo I (1997) Tinnitus Remission by Lidocaine Demonstrated by Auditory-evoked Magnetoencephalogram. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 117:31-34

- 86 Siedenberg R, Goodin DS, Aminoff MJ, Rowley HA, Roberts TPL (1996) Comparison of late components in simultaneously recorded event-related electrical potentials and event-related magnetic fields. *Electroenceph Clin Neurophys* 99:191-197
- 87 Singh KD, Ioannides AA, Gray N, Kober H, Pongratz H, Daun A, Gummich P, Vieth J (1994) Distributed current analyses of bi-hemispheric magnetic N1m responses to ipsi/contralateral monaural stimuli from a single subject. *Electroenceph Clin Neurophys* 92:365-368
- 88 Singh KD, Holliday IE, Furlong PL, Harding GF (1997) Evaluation of MRI-MEG/EEG co-registration strategies using Monte Carlo simulation. *Electroenceph Clin Neurophys* 102:81-85
- 89 Stippich C, Freitag P, Kassubek J, Sörös P, Kamada K, Kober H, Scheffler K, Hopfengärtner R, Bilecen D, Radü EW, Vieth JB (1998) Motor, somatosensory and auditory cortex localization by fMRI and MEG. *NeuroReport* 9:1953-1957
- 90 Stöhr M, Dichgans J, Diener HC, Buettner UW (1990) *Evozierte Potentiale*, 2nd edn. Springer
- 91 Stufflebeam SM, Poeppel D, Rowley HA, Roberts TPL (1998) Peri-threshold encoding of stimulus frequency and intensity in the M100 latency. *NeuroReport* 9:91-94
- 92 Surwillo WW (1981) Recovery of the cortical evoked potential from auditory stimulation in children and adults. *Dev Psychobiol* 14:1-12
- 93 Suzuki K, Okuda J, Nakasato N, Kanno A, Yoshimoto T, et al. (1997) Auditory evoked magnetic fields in patients with right hemisphere language dominance. *NeuroReport* 8:3363-3366
- 94 Talairach J, Tournoux P (eds) (1993) *Referentially Oriented Cerebral MRI Anatomy*. Thieme, NY
- 95 Terhardt E (1972) Zur Tonhöhenwahrnehmung von Klängen. I. Psychoakustische Grundlagen. *Akustica* 26:173-186
- 96 Vasama JP, Mäkelä JP, Parkkonen L, Hari R (1994) Auditory cortical responses in humans with congenital unilateral conductive hearing loss. *HearRes* 78:91-97
- 97 Verkindt C, Bertrand O, Thevenet M, Pernier J (1994) Two auditory components in the 130-230 ms range disclosed by their stimulus frequency dependence. *NeuroReport* 5:1189-1192
- 98 Vieth J, Kober H, Gummich P, Pongratz H, Ulbricht D, et al. (1995) Slow wave and beta wave activity associated with white matter structural brain lesions, localized by the dipole density plot (DDP). In: Baumgartner C et al (ed) *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. Elsevier,
- 99 Vieth J, Kober H, Gummich P (1996) Sources of Spontaneous Slow Waves Associated with Brain Lesions, Localized by Using the MEG. *Brain* 8:215-221
- 100 Virtanen J, Ahveninen J, Ilmoniemi RJ, Näätänen R, Pekkonen E (1998) Replicability of MEG and EEG measures of the auditory N1/N1m-response. *Electroenceph Clin Neurophys* 108:291-298
- 101 Wagner M, Fuchs M, Wischmann HA, Ottenberg K, Dössel O (1995) Cortex segmentation from 3D-MR images for MEG reconstructions. In: Baumgartner C, Deecke L, Stroink G, Williamson SJ (eds) *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications*. Elsevier, Amsterdam
- 102 Wagner M, Fuchs M, Wischmann HA, Theissen A, Willemsen ST (1998) EEG source reconstructions using fMRI constraints. *Brain Top* 11:72 (proceedings to ISBET 98)
- 103 Wang W, Timsit-Bertier M, Schoenen J (1996) Intensity dependence of auditory evoked potentials in migraine: An indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 46:1404-1409
- 104 Weinberger NM (1998) Physiological memory in primary auditory cortex: characteristics and mechanisms. *Neurobiol Learn Mem* 70:226-251
- 105 Weiss T, Miltner W, Rosburg T, Hansen E, Haueisen J, Huonker R, Nowak H (1997) Reliability of dipole localization for the movement-evoked field component MEF1. *Intern J Neuroscience* 9 (1-3):123-132
- 106 Wikswo JPI, Gevins A, Williamson SJ (1993) The future of the EEG and MEG. *Electroenceph Clin Neurophys* 87:1-9
- 107 Woods DL, Clayworth CC (1986) Age-related changes in human middle latency auditory evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophys* 65:297-303
- 108 Zenner HP (ed) (1994) *Hören: Physiologie, Biochemie, Zell- und Neurobiologie*, 1st edn. Thieme, Stuttgart, New York
- 109 Zenner HP (1999) Schwerhörigkeit durch Freizeitlärm. *DÄB* 96:1052-1053
- 110 Zouridakis G, Simos PG, Papanicolaou AC (1998) Multiple bilaterally asymmetric cortical sources account for the auditory N1m component. *Brain Top* 10:183-189

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe.

Jena, den

Jörg Steenbeck

Danksagung

Ganz besonders möchte ich meiner Frau Heike Steenbeck für ihre rücksichtsvolle Unterstützung beim Zustandekommen dieser Arbeit danken. Mein herzlicher Dank gilt ebenso Frau Dr. E.Emmerich, Dr. H.Nowak, Dr. J.Haueisen, Dr. T.Fieseler, Dr. F.Gießler, Dipl.Ing. U.Schulze, Dr. R.Huonker, Prof. Richter, Dr. R.Meyer und Prof. E.Beletes für ihre wohlwollende fachliche und menschliche Unterstützung.

Lebenslauf

Jörg Steenbeck

geboren am 26.10.1968 in Jena
verheiratet

1975 bis 1985	Polytechnische Oberschule
1985 bis 1987	Erweiterte Oberschule
1987	Abitur an der EOS „J. R. Becher“ in Jena
1987 bis 1989	Militärdienst und Vorpraktikum zum Medizinstudium
1989 bis 1996	Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena Praktisches Jahr an der Universidad Central de Quito, Ecuador
1996 bis 1997	Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Biomagnetischen Zentrum des Klinikums der FSU Jena
1997 bis 1998	Arzt im Praktikum Neurochirurgische Klinik der FSU Jena
1998 bis 1999	Dissertation am Biomagnetischen Zentrum / HNO Klinik der FSU Jena Arzt im Praktikum Pathologisches Institut der FSU Jena
seit 2000	Assistenzarzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der FSU Jena

Jena, den

Jörg Steenbeck